NIHIL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

5

2006

Obsah:

Léčba onemocnění štítné žlázy – 1. část 1
Nové bezpečnostní informace týkající se možného výskytu vrozených vad u novorozenců matek léčených v prvním trimestru těhotenství paroxetinem 3
SÚKL doporučuje opatrnost při léčbě přípravky Elidel a Protopic 4

LÉČBA ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY – 1. ČÁST

Onemocnění štítné žlázy je v populaci poměrně časté. Hyperfunkce se vyskytuje u 1-2 %, hypofunkce v mladším věku u 4-6 %, u žen nad 60 let až u 15 %, do statistiky jsou zahrnuty klinické i subklinické stavy. Prevalence žen je výrazná (5:1). Na incidenci tyreopatií má vliv zásobení jodem, genetika, ženské pohlaví, zevní prostředí, věk, hormonální vlivy a u některých typů onemocnění i prodělaný stres. Onemocnění štítné žlázy je ve většině případů celoživotní: prostá struma je riziková pro rozvoj pozdějších komplikací či onemocnění (růst s možným mechanickým syndromem, rozvoj hyperfunkce, vznik malignity i další). Celosvětově je nejčastější příčinou tyreoidálního onemocnění deficit jodu.

Struma je označením pro zvětšenou štítnou žlázu nad normu, může být difuzní nebo uzlová, a její léčba vychází z etiologie. Pokud je příčinou jodopenie, je indikována léčba suplementační. Výrazný deficit jodu se v ČR za 50 let jodace jedlé soli zlikvidoval a většinou je zásobení populace jodem dostatečné; denní potřeba jodu je za běžných podmínek pro dospělého člověka 150 µg denně. Nicméně jsou skupiny osob **se zvýšenou potřebou jodu:** dospívající mládež, ženy těhotné a kojící, které potřebují 200-250 µg jodu denně. Pokud je výrazněji omezena sůl v potravě (děti, kardiaci, nemocní s hypertenzí) a nekonzumují se mořské ryby, je vhodné doplnit jod v tabletách obdobně jako u osob se zvýšenou potřebou: 100 µg 5x týdně. Podle doporučení České endokrinologické společnosti JEP mají těhotné a kojící ženy dostávat jod v dávce nejméně 100 µg/den. K dispozici jsou tablety obsahující kalii iodidum v množství 100 a 200 µg jodu. Je možné jodidové tablety podávat intermitentně, abychom osoby nepředávkovali. Jod obsahují některá vitaminová suplementa pro těhotné - většinou 150 µg jodu v 1 tbl. Zvýšený dlouhodobější příjem jodu může u vnímavých osob vyvolat autoimunitní tyreoidální onemocnění, obdobně jako aplikace jodu v lécích či rtg kontrastu. V případě strumy na podkladě chronického zánětu s hypofunkcí podáváme substituci, při eufunkci můžeme zkusit supresní léčbu, která má mít časově omezené trvání.

Léčba hyperfunkce

Léčba hyperfunkce štítné žlázy se řídí etiologií choroby. Nejčastější jsou následující příčiny: autoimunitní typ, projevující se chorobou Graves-Basedowovou, a autonomie při nodózní strumě. Další etiologické příčiny jsou méně časté až vzácné. Přechodné a většinou spontáně vyhasínající hyperfunkce mohou provázet iniciální fázi subakutního a chronického zánětu, omezeným trváním se vyznačuje i poporodní a silentní tyreoiditis. Velmi vzácně vzniká tyreotoxikóza při ektopické strumě nebo při funkčních metastázách karcinomu tyreoidey, iatrogenní předávkování při substituční léčbě pozorujeme někdy u starších osob.

Choroba Graves-Basedowova postihuje častěji ženy 4-8:1, nejčastěji mezi 30. – 50. rokem, vyskytuje se ale i u dospívajících, po 70. roce je vzácnější. Asi u 10 % je bez strumy a více než 60 % je provázeno endokrinní oftalmopatií. **Léčbu dělíme na iniciální - dočasnou a trvalou.** K medikamentózní terapii využíváme tyreostatika, tj. léky, které interferují s produkcí a uvolňováním hormonů ve štítné žláze, případně ovlivňují konverzi thyroxinu (T4) na trijodthyronin (T3). Cílem léčby je normalizace hladiny periferních hormonů tyreoidey a potlačení klinické symptomatologie. Většinou, ne však vždy, se zmenší i zvětšená tyreoidea. Mechanismus účinku tyreostatik je různý podle toho, do jaké fáze hormonogeneze zasahují.

Historický význam má **chloristan draselný nebo sodný**, který kompetitivním působením inhibuje jodidovou pumpu ve štítné žláze, stav je však při zvýšeném příjmu jodu reverzibilní. Chloristan draselný (perchlorát) není dnes k léčbě využíván pro poměrně vysoké riziko nežádoucích účinků (aplastická anémie). Byl však využíván k blokádě tyreoidey při vyšetřovacích metodách s radiojodem jako ochrana štítné žlázy proti nežádoucímu vstupu a vazbě radioaktivního jodu ve štítné žláze. Dnes se již nevyrábí.

Hlavními léky k léčbě hyperfunkce štítné žlázy jsou deriváty thiomočoviny. Tyto léky inhibují syntézu hormonů štítné žlázy tím, že interferují s účinkem tyreoidální peroxidázy při jodaci tyrozinových zbytků v thyreoglobulinu, tím brání důležitému kroku, nutnému k syntéze T4 a T3. Inhibují oxidaci a organifikaci jodu v tyreocytu, snižují množství jodu ve štítné žláze a tím snižují produkci T4 i T3. Jejich představiteli jsou imidazolové **preparáty** obsahující **karbimazol, thiamazol (methimazol) a propylthiouracil - viz tabulka č 1.**

Tabulka 1. Tyreostatika - deriváty thiourey

Léčivá látka	Léčivý přípravek	Množství v 1 tbl.	Denní dávka v mg
karbimazol	CARBIMAZOL-SLOVAKOFARMA, por.tbl.nob.	5 mg	30-60
thiamazol	THYROZOL 5 / 10, tbl.obd.	5, 10 mg	30-60
propylthiouracil	PROPYCIL 50, por.tbl.nob.	50 mg	300-600

Téměř 60 let je základním a stále kvalitním lékem používaným u nás *karbimazol*, který se v játrech musí na účinný methimazol přeměnit, zatímco *thiamazol* je biologicky pro potřeby organismu ihned dostupný. *Propylthiouracil* je dalším lékem z této skupiny, interferuje rovněž s tvorbou a sekrecí T4 a T3, ale navíc snižuje konverzi T4 na T3 ve prospěch metabolicky neúčinného reverzního T3 (rT3). Antityreoidální léky působí i mírně imunomodulačně, a to je u imunogenní etiologie tyreotoxikózy výhodné. Byl prokázán jejich vliv na solubilní interleukin-2 a interleukin-6 receptor, mohou patrně indukovat apoptózu intratyreoidálních lymfocytů a snižovat expresi HLA II. třídy a mění poměr lymfocytů Thelperů a Tsupresorů, snižují počet NK buněk s následným příznivým vlivem na imunologický proces choroby (Cooper 2005).

Farmakokinetika: absorpce léků je rychlá - v horní části trávicího ústrojí. Biologický poločas karbimazolu a methimazolu je uváděn cca 10 hodin, u propylthiouracilu méně, nicméně jejich účinek trvá 12-24 hod. u propylthiouracilu a údajně déle u methimazolu. Někteří autoři doporučují podávat v průběhu dne ve 2-4 dávkách, jiní požadují tento postup pouze pro propythiouracil. Methimazol cirkuluje v séru volně, propylthiouracil je vázán na albumin, u jaterních onemocnění může být clearance léku snížená. Tyreostatika procházejí placentou a přecházejí do mléka, propylthiouracil snad méně než karbimazol. Byla prokázána interakce karbimazolu, thiamazolu i propylthiouracilu s perorálními antikoagulancii, jejichž účinek snižují, proto při změně dávky tyreostatik u osob léčených perorálními antikoagulancii je nutné dávkování antikoagulancií upravit. Při předchozí aplikaci jodu rtg kontrastem nebo léky (amiodaron) je působení tyreostatik zpomaleno a zlepšení nastává až po několika měsících v důsledku velkých zásob jodu ve štítné žláze.

Přehled nežádoucích účinků: Nežádoucí účinky tyreostatik se uvádějí u všech tří přípravků obdobně a nejsou časté - méně než 5 %. Zahrnují kožní vyrážky při úvodu terapie nebo po delším užívání zhruba do měsíců, mohou se ale objevit po znovuzahájení užívání přípravku po předchozím přerušení léčby. Méně výrazné kožní reakce lze léčit podáním antihistaminik bez přerušení léčby, závažnější reakce vyžadují změnu typu léku nebo dokonce přerušení medikace. Obdobně postupujeme i při výskytu dalších nezávažných nežádoucích účinků. Méně časté jsou myalgie, bolesti kloubů, edémy, gastrointestinální potíže - nauzea, zvracení, pachutě (po propylthiouracilu), obávaná je hepatopatie s cholestatickými nebo hepatocelulárními rysy. Elevace jaterních testů může provázet samu tyreotoxikózu - vždy před zahájením léčby je nutné jejich vyšetření - a zvýšení není kontraindikací podávání tyreostatik. Při elevaci jaterních enzymů přidáme hepatoprotektiva, vitamin B, doporučujeme jaterní dietu a s léčbou pokračujeme, vysazujeme jen v případě zhoršování jaterního nálezu. Při nápadné alteraci testů přerušujeme léčbu a hospitalizujeme, v úvahu přichází transplantace jater - tyto stavy jsou však velmi vzácné. Častější příznaky hepatotoxicity se uvádějí u propylthiouracilu než u methimazolu či karbimazolu, u cholestázy naopak. Vzácně se objeví teplota, lymfadenopatie a trombocytopenie a vasculitis s přítomností antineutrofilních cytoplazmatických protilátek, někdy dokonce provázených poruchou ledvinných funkcí (obvykle se stav zlepší po vysazení léku), uvádí se i nefrotický syndrom. Lehká leukopenie může být průvodním znakem tyreotoxikózy a není kontraindikací léčby, je však nutné po zavedení terapie tyreostatiky hemogram kontrolovat častěji. Především však každého pacienta před zahájením léčby upozorňujeme, že jakékoliv známky anginy, ulcerací v ústní dutině nebo teploty musí okamžitě vyšetřit lékař. Obávaná agranulocytóza, považovaná většinou za autoimunitní, se vyskytuje u méně než 0,5 % léčených, aplastická anémie je rovněž vzácná. Zvýšená pozornost je nutná při poklesu leukocytů pod 1,5 x 10^9/l. Závažná leukopenie až agranulocytóza vyžaduje okamžitou hospitalizaci a léčbu růstovými faktory G-CSF.

Léčba deriváty thiomočoviny: Výběr léků se řídí spíše zvyklostmi, dosažitelností a cenou tyreostatik. Obvykle začínáme tradičním karbimazolem nebo novějším thiamazolem. Dávkování: u plně rozvinuté hyperfunkce volíme ambulantně karbimazol v dávce 30-40 mg (maximálně 60 mg) denně nebo thiamazol v dávce 30-40 mg (maximálně 120 mg) denně. Pokud podáváme propylthiouracil, počáteční dávka je nejčastěji 300 mg denně a maximální 600 mg denně. Součástí léčby tyreotoxikózy je zklidnění tachykardie, svalových a psychických potíží, a případně i léčba roborující. Tachykardii i hypertenzi příznivě ovlivní betablokátor, tradičně ověřený je trimepranol 5-10 mg 3krát denně nebo metipranol ve stejné dávce, alternativně lze podat blokátory kalciových kanálů. S ohledem na zvýšený metabolismus podáváme vitaminy skupiny B a E, zvláště při myopatickém syndromu; psychickou tenzi, neklid a nespavost dobře koriguje krátkodobé podávání benzodiazepinů. Doplnění kalcia perorálně je plně indikováno, protože hyperthyroxinémie zvyšuje kostní obrat a kalciurii s následným odvápňováním skeletu. Po zahájení léčby klesá hladina T4 i T3 pozvolna vzhledem k jejich zásobám ve štítné žláze, podávání betablokátorů zlepší subjektivní stav pacienta do 2-3 týdnů. Úplný efekt léčby bývá patrný za 4-8 týdnů, jen výjimečně je nutné po 4 týdnech zvyšovat dávku léku, při příznivé reakci snižujeme obvykle o 20-25 % předchozí dávky po 6-8 týdnech. Vitaminy skupiny B ponecháme do funkčního zklidnění, betablokátory při stabilizaci stavu zvolna ukončujeme, tyreostatika zvolna snižujeme, udržovací denní dávka je 5-10 mg karbimazolu nebo thiamazolu nebo 50-100 mg propylthiouracilu. Zcela výjimečně se pro dlouhodobou léčbu využívá supresně-substituční léčby, což je kombinace tyreostatika s podáním thyroxinu. Tento postup vychází z předpokladu imunologického vlivu methimazolu a korekci případné lehčí hypotyreózy thyroxinem, který může příznivě ovlivnit autoimunní proces (izohormonální terapie). Lze ho využít při léčbě endokrinní oftalmopatie, u stabilizovaného stavu před plánovaným ukončením léčby, nicméně nadšení pro tuto kombinační léčbu již opadlo a rozhodně nepatří k běžnému léčebnému postupu. Je vyloučen při léčbě tyreotoxikózy v graviditě.

Pro úplnost jmenujme **lithium carbonicum** (uhličitan lithný) tbl. po 300 mg, který ve vyšších dávkách kompetuje s jodem ve folikulu štítné žlázy. Tento lék je možné podat při tyreotoxické krizi jako doplněk k základní terapii nebo přechodně při intoleranci tyreostatik, v dávce maximálně 6 tbl. pro die. **Jod ve formě Lugolova roztoku** na přechodnou dobu asi 14 dní působí centrálně tlumivě na tyreoidální funkci, ale k základní terapii hyperfunkce nemůže být využit. V současné době se doporučuje podávání jodu ve formě jodovaných olejů (rtg kontrastní látky).

Po medikamentózním dosažení eufunkce je nutné **rozhodnout o dalších krocích:** vycházíme ze situace nemocného, reakce na léčbu i z přidružených komplikací.

1/ Operaci doporučujeme především osobám, které netolerují medikamentózní léčbu, mladým ženám, které plánují těhotenství (tyreotoxikóza často relabuje po porodu), u osob s náročným či stresovým zaměstnáním, přetrvává-li objemná struma, většinou při výraznější endokrinní oftalmopatii, a u nemocných s relapsem tyreotoxikózy po ukončení léčby. Operační řešení je vhodné u osob, které potřebují rychle vyřešit zdravotní stav, u osob s dalším chronickým onemocněním: diabetem mellitem, revmatoidní arthritis, některými dalšími autoimunitními chorobami, osteoporózou a samozřejmě při podezření na malignitu v basedowské strumě. Dnes se jednoznačně doporučuje totální odstranění štítné žlázy. Pacient má být před operací eufunkční a dávka tyreostatika má být nízká. Dříve se ke snížení vaskularizace před operací podával Lugolův roztok, dnes tento postup nepatří k základní předoperační přípravě. Po operaci léčíme vzniklou hypotyreózu. Tyreostatika po operaci vysazujeme.

2/ Další možností je **léčba radiojodem**, ta je vhodná u osob se zvýšeným operačním rizikem, je alternativou k operačnímu výkonu u osob, které operaci odmítají nebo mají sklon k tvorbě keloidu, u relabující tyreotoxikózy. Po této léčbě jsou nutné kontroly stavu pro pozdější rozvoj hypotyreózy. Radiojod je více využíván v USA než v Evropě.

3/ Pokud nemocný na léčbu příznivě reagoval a stav je stabilizovaný, je možné po 12-18 měsících léčby zvolna **terapii ukončit,** doporučujeme však dlouhodobou dispenzarizaci, protože trvalá remise se udává u asi 30 % pacientů, u ostatních dojde k relapsu za 3 měsíce až řadu let. U části nemocných dojde později k rozvoji hypotyreózy.

4/ Je možné dlouhodobě **ponechat** minimální dávku tyreostatika, tj. 1-2 tbl. denně. Jsme si však vědomi rizika relapsu při stresu, graviditě, interkurentním onemocnění či zátěži jodem. Proto tento postup volíme výjimečně (častěji u gerontů a u osob se závažnými chorobami) a je vyloučen u žen plánujících těhotenství.

Je-li tyreotoxikóza důsledkem nodózní strumy, je jednoznačným postupem po medikamentózním zklidnění volit definitivní řešení. Postup při zklidnění tyreotoxikózy je obdobný jako u tyreotoxikózy imunogenní, definitivním řešením je buď operace nebo léčba radiojodem. Volíme-li operační řešení, je nutné odstranit oba postižené laloky, jde-li o toxický adenom, obvykle postačí lobektomie. Alternativní léčba radiojodem je využívána především v USA, letité dobré zkušenosti podporují využití tohoto postupu i v České republice. Léčba radiojodem nejen zklidní hyperfunkci, ale v průběhu let dojde ke zmenšení tyreoidey. Kontraindikací tohoto postupu je malignita v některém z uzlů. S rozvojem hypotyreózy po léčbě radiojodem ovšem musíme počítat jak u polynodózní strumy, tak u toxického adenomu, celoživotní kontroly funkce jsou nezbytné. Pokud pacient odmítá operaci i radiojod, je možné ve výjimečných případech celoživotně ponechat malou dávku tyreostatika za pečlivé kontroly funkce. Rozvoj iatrogenní hypotyreózy by vyvolal růst strumy s případným mechanickým syndromem, zvláště známé je toto nebezpečí u strumy retrosternální.

Pokud hyperfunkce doprovází **subakutní tyreoiditis,** podáváme pouze betablokátory, hyperfunkční příznaky odezní spontánně do několika týdnů. Tyreostatika rozhodně nejsou indikována.

Silentní tyreoiditis léčbu tyreostatiky vyžaduje vzácně, obvykle krátkodobě však nižší dávku (20-25 mg denně) a kratší dobu, po ukončení léčby může pacient zůstat trvale eufunkční nebo do přechodné nebo trvalé hypothyreózy.

Endokrinní orbitopatie provází Graves-Basedowovu chorobu asi v 60 %, závažná však asi v 5 %. Základním léčebným přístupem je

zklidnění funkce štítné žlázy tyreostatiky včetně další uvedené léčby. Předpokladem úspěchu je dosažení eufunkce, i když zlepšení oftalmopatie tím není zaručené. V lehčích případech postačí oční kapky s obsahem kyseliny borité nebo methylcelulózy, doporučujeme spát s více podloženou hlavou, používat mírně zakalené brýle. U části nemocných však oční příznaky progredují, v tom případě podáme kortikoidy 60 mg denně ve třech dávkách za pozvolného snižování dávky, při příznivé reakci ponecháme udržovací dávku 5 mg denně dlouhodobě nebo pulsně methylprednisolon. Variantním řešením je kombinace kortikoidů a imunosupresiv, zlepšení bylo pozorováno po podání imunoglobulinů. Při kontraindikaci nebo intoleranci je možné zkusit somatostatin (případně oktreotid, lanreotid), ale úspěch zaručený není. Dalším možným přístupem je zevní ozáření orbit nebo totální tyreoidektomie s následným podáním radiojodu. Všechny uvedené postupy patří na specializované pracoviště, kde je týmová spolupráce endokrinologa a oftalmologa. Léčba je vždy dlouhodobá a výsledek nelze předpovědět.

Dermatopatie se sice vyskytuje u imunogenní tyreotoxikózy vzácně, ale nemocného značně obtěžuje. Základem léčby je dosažení eufunkce obvyklým postupem a lokální aplikace kortikoidů. Léčba bývá dlouhodobá a vyžaduje trpělivost pacienta i lékaře.

Tyreotoxikóza v graviditě: tyreotoxikóza se vyskytuje u 1:1000- 2000 těhotenství. Plod je ohrožen transplacentárním přenosem stimulujících imunoglobulinů, vzácněji imunoglobuliny inhibujícími činnost tyreoidey plodu. Podání tyreostatik snižuje hladinu FT4 matky, při léčbě by hladina thyroxinu měla být na horní hranici. Tyreostatika placentou procházejí, podle některých autorů propylthiouracil méně (není však jednoznačný důkaz). Vždy podáme minimální nutnou dávku a hladiny FT4 častěji kontrolujeme, při správné léčbě má být zklidněn klinický nález a FT4 má být na horní hranici normy. Ve 3. trimestru se tyreotoxikóza často zmírní a je možné léčbu ukončit. Nepodaří-li se však stav zvládat malými dávkami tyreostatik nebo se dostaví komplikace či intolerance léku, indikujeme na rozhraní 2.-3. trimestru operaci tyreoidey. Po operaci pak ihned zahájíme substituční léčbu (a to i v případě, že byla zjištěna malignita).

Subklinická tyreotoxikóza je stav, při kterém nacházíme supresi TSH, ale hladiny periferních hormonů nejsou zvýšené. Příznaky nejsou nápadné, nicméně při podrobné anamnéze často nacházíme kardiální obtíže (dysrytmie) nebo zvýšení kostního obratu s následnou osteopenií až osteoporózou. Příčinou je buď dlouhodobě a nedostatečně léčená imunogenní tyreotoxikóza, častěji polynodózní struma nebo toxický adenom. Jsou-li při cíleném vyšetření přítomné arytmie nebo výraznější subjektivní obtíže, je léčba nutná, nejsou-li, dotyčnou osobu sledujeme a vyšetření v odstupu času opakujeme. Vyvarujeme se u nich podání léků s přítomností jodu (amiodaron, expektorancia, oční kapky) i rtg kontrastu.

Tyreotoxikóza po amiodaronu postihuje cca 3 % takto léčených osob, nástup je obvykle za několik měsíců od zahájení léčby. Jsou známy 2 typy: první nasedá na již existující tyreoidální odchylku (většinou imunogenní či nodózní přestavbu), druhý typ má charakter destruktivní a je považován za přímý důsledek amiodaronu. Amiodaron ukončíme a podáme tyreostatika ve vyšších dávkách (6-12 tbl. denně) spolu s další doprovodnou léčbou, u typu 2 se osvědčilo podání kortikoidů. Léčba je obvykle zdlouhavá, protože poločas amiodaronu je 60 dní. Po zklidnění je většinou možné tyreostatika ukončit, choroba nerelabuje, naopak u některých přechází do hypotyreózy. Příčinu, pro kterou byl podáván amiodaron, léčíme variantními léky bez jodu. Definitivním řešením tyreotoxikózy po amiodaronu je tyreoidektomie nebo v odstupu času radiojod.

Tyreotoxická krize vyžaduje pobyt na jednotce intenzivní péče: ideální je podání thiamazolu i.v. nebo i.m. v dávce 40 mg 2-4krát denně. K základní léčbě patří betablokátory, pacienta zajistíme hydrokortisonem 100 mg 2-3krát denně a nutná je prevence dysrytmií. Stav vyžaduje korekci základních biochemických ukazatelů (acidobazickou rovnováhu, tekutiny, energetický příjem) v infuzi denně, v případě interkurentní infekce, která může být akcelerujícím momentem, podáme širokospektrá antibiotika. Neklid tlumíme benzodiazepiny. Pokud nemáme injekční thiamazol, podáme thiamazol tbl. 200-300 mg nebo karbimazol až 1000 mg denně, je-li pacient v bezvědomí, aplikujeme léky gastrickou sondou spolu s malým množstvím tekutiny nebo rozdrcené do rektálního nálevu. Při hrozícím stavu je možné za 2-3 hodiny po aplikaci tyreostatika podat Lugolův roztok (1 ml) v malém množství fyziologického roztoku pozvolna intravenózně (jodi puri 0,2, kalii jodati 2,0, aquae destil. ad 20,0) nejdříve 4-6 hod. po podání masivní dávky tyreostatika. Jinak hrozí zajodování štítné žlázy, které může výrazně komplikovat další léčbu. Je možná i kombinace thiamazolu a propylthiouracilu, vycházíme z částečně odlišného farmakoterapeutického efektu, příznivé zkušenosti jsou i s přidáním lithia (Lithium carbonicum tbl. a 0,5 mg až 6 mg). Po stabilizaci má následovat definitivní řešení v podobě operace.

Poporodní tyreoiditis s příznaky hyperfunkce léčíme podle závažnosti: lehčí formu léčíme betablokátory, výjimečně v kombinaci s tyreostatiky, při kojení však oba léky v minimální dávce, protože tyreostatika (methimazol i propylthiouracil) prostupují do mléka. Pokud nastane relaps tyreotoxikózy po porodu, což bývá obvykle za 2-6 měsíců, zahajujeme obvyklou léčbu vyššími dávkami tyreostatik, v tom případě je nutné kojení ukončit a pacientku připravit k operaci štítné žlázy.

Při vzácné intoleranci na všechna tyreostatika je možné tyreotoxikózu ovlivnit vysokými dávkami betablokátorů (až 120 mg), podat lithium carbonicum až 6 mg denně, kortikoidy a po 5-10 a maximálně 14tidenní lugolizaci předat k chirurgickému výkonu. Tyto situace jsou však extrémně neobvyklé a svízelné.

NOVÉ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE MOŽNÉHO VÝSKYTU VROZENÝCH VAD U NOVOROZENCŮ MATEK LÉČENÝCH V PRVNÍM TRIMESTRU TĚHOTENSTVÍ PAROXETINEM

Paroxetin (Apo-parolex, Parolex, Paroxat, Paroxetin-ratiopharm, Remood, Seroxat) patří mezi inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), používá se v léčbě epizod deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, panické poruchy s agorafobií nebo bez ní, sociální úzkosti/sociální fobie, generalizované úzkostné poruchy a posttraumatické stresové poruchy.

Držitel rozhodnutí o registraci pro přípravek Seroxat poskytl nedávno kontrolním úřadům nové informace z posledních epidemiologických studií. Některé tyto studie naznačují mírné zvýšení rizika vzniku vrozených srdečních vad (například defektů komorového septa - většina a síňového septa) u novorozenců matek užívajících v průběhu prvního trimestru těhotenství paroxetin. Dostupná data až doposud pro obdobné riziko nesvědčila.

Držitel rozhodnutí o registraci rozeslal informační dopis lékařům.

Informace v SPC (souhrn údajů o přípravku) v bodu 4.6. Těhotenství a kojení bude aktualizována následujícím způsobem:

Některé epidemiologické studie naznačují, že s užíváním paroxetinu v prvním trimestru těhotenství je spojeno mírně zvýšené riziko kardiovaskulárních malformací, např. defektů komorového (většinou) či předsíňového septa. Mechanismus není znám. Údaje naznačují, že riziko narození dítěte s kardiovaskulární vadou matkám, jež byly vystaveny účinkům paroxetinu, je menší než 2:100, zatímco předpokládané riziko v běžné populaci činí přibližně 1:100. Dostupná data nesvědčí pro nárůst celkového rizika vrozených vad.

V těhotenství by se měl paroxetin předepisovat jen v přísně indikovaných případech. U žen těhotných nebo těch, které těhotenství plánují, bude zapotřebí, aby předepisující lékař zvážil jiné možnosti léčby. Během těhotenství by neměl být přípravek náhle vysazen (viz „Symptomy zjištěné po vysazení paroxetinu“, část 4.2 Dávkování a způsob podávání).

K tomuto tématu je rovněž zveřejněn na webu SÚKL (www.sukl.cz) seznam nejčastějších otázek a odpovědí.

Důležité informace pro lékaře

- V těhotenství by se měl paroxetin předepisovat jen v přísně indikovaných případech.

- U žen, které plánují otěhotnění, anebo které otěhotní v průběhu léčby, je zapotřebí zvážit jiné možnosti léčby.
- Zhodnotíte-li po zvážení prospěchu a rizika u konkrétní pacientky, že by léčba paroxetinem měla být přerušena, je důležité, aby ukončení léčby nebylo náhlé. Dávky paroxetinu je třeba snižovat postupně během týdnů. Náhlé přerušení léčby může vést ke vzniku abstinenčních symptomů, které mohou být u některých pacientů závažné (např. závratě, smyslové poruchy, poruchy spánku).
- Doporučuje se rovněž pečlivě sledovat novorozence v průběhu prvních 24 hodin po narození, pro možný vznik abstinenčních příznaků, zejména pokud byl paroxetin užíván matkou v posledních 3 měsících těhotenství.

Státní ústav pro kontrolu léčiv v součinnosti s ostatními národními kontrolními úřady EU bude nadále hodnotit všechny nové informace týkající se výše popsaného bezpečnostního problému, v případě potřeby bude informovat odbornou i laickou veřejnost a přijme potřebná opatření k minimalizaci eventuelního rizika.

Literatura:

1. Wogelius P, Norgaard M, Munk EM, Mortensen PB, Lipworth L, Sorensen HT. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcome (Abstract) Pharmacoepidem Drug Safety 2005; 14: S72-S73.
2. Diav-Citrin O, Schechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. (Abstract). Reprod Toxicol 2005: 20:459.
3. GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Epidemiology Study: Preliminary Report on Bupropion in Pregnancy and the Occurrence of Cardiovascular and Major Congenital Malformation.
4. Källén B, Otterblad Olausson P. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. (Letter). Submitted for publication.

SÚKL DOPORUČUJE OPATRNOST PŘI LÉČBĚ PŘÍPRAVKY ELIDEL A PROTOPIC

SÚKL oznamuje, že bylo dokončeno celoevropské přehodnocení bezpečnosti přípravků Elidel (pimekrolimus) a Protopic/Protopy (takrolimus) v souvislosti s možností rozvoje nádorových onemocnění. Z přehodnocení vyplývá, že léčebný přínos těchto přípravků v léčbě kožních onemocnění převažuje nad riziky. Musí však být používány s větší opatrností tak, aby potenciální rizika vzniku karcinomu kůže a lymfomů byla redukována na co nejmenší míru.
Pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Elidel nebo Protopic/Protopy, nemají přerušovat léčbu bez doporučení odborného lékaře, který léčbu zahájil.
Elidel a Protopic/Protopy jsou přípravky určené k místní zevní léčbě atopické dermatitidy (atopického ekzému). V České republice jsou dostupné léčivé přípravky Elidel a Protopic. Celoevropské přehodnocení bezpečnosti těchto přípravků bylo zahájeno v dubnu 2005 poté, co u pacientů léčených těmito přípravky byly zjištěny případy výskytu zhoubných nádorových onemocnění kůže a lymfomů.
Na základě dostupných údajů nebylo zatím možné rozhodnout, zda nahlášené případy karcinomů kůže a lymfomů byly způsobeny léčbou přípravky Elidel nebo Protopic/Protopy. Držitelé rozhodnutí o registraci byli proto požádáni, aby dodali více údajů o dlouhodobé bezpečnosti používání přípravků. Byly připraveny změny v současných informacích doprovázejících tyto přípravky, jejichž cílem je zvýšit pozornost pacientů i lékařů k možnému dlouhodobému riziku spojenému s jejich používáním.

Při předepisování Elidelu nebo Protopicu/Protopy je třeba pamatovat především na následující skutečnosti:

- Tyto přípravky mohou být používány
  - pouze u **dětí starších dvou let**
  - na **mírnou** nebo **středně závažnou** atopickou dermatitidu (v případě přípravku **Elidel**) nebo **středně závažnou až závažnou** atopickou dermatitidu (v případě přípravku **Protopic/Protopy**)
  - v obou případech **pouze tehdy, když v léčbě nesmí nebo by neměly být používány lokální kortikosteroidy** (ať už pro plochu nevhodnou k aplikaci kortikosteroidů jako je obličej a šíje, pro nesnášenlivost kortikoterapie nebo pro její neúčinnost).
- Léčba přípravky Elidel a Protopic/Protopy může být zahájena pouze lékaři se zkušeností ve stanovení diagnózy a v léčbě atopické dermatitidy.
- Elidel a Protopic/Protopy mohou být aplikovány na postiženou plochu pouze ve slabé vrstvě, nikdy ne v okluzi. Ošetřená plocha má být chráněna před sluncem, po aplikaci je třeba umýt ruce, pokud na nich nejsou léčené plochy.
- Přípravky by neměly být aplikovány dlouhodobě kontinuálně. Při vymizení akutních příznaků ekzému má být léčba ukončena.
- Pokud se stav nezlepšuje nebo dokonce zhoršuje, měla by být přehodnocena diagnóza atopické dermatitidy a zváženy jiné možnosti léčby.
- Přípravky Elidel a Protopic/Protopy nesmí být používány při léčbě imunosuprimovaných dětí ani dospělých (při oslabení imunity, např. při AIDS nebo při léčbě imunosupresivy).
- Přípravky nesmí být aplikovány na kancerózní nebo prekancerózní léze a na místa s projevy akutní kožní virové infekce.
- U pacientů léčených těmito přípravky byly hlášeny případy výskytu nádorových onemocnění včetně kožních a jiných lymfomů a karcinomů kůže.

Více informací pro pacienty a předepisující lékaře je uvedeno v dokumentu Otázek a odpovědí dostupném na webové stránce SÚKL (www.sukl.cz/důležité informace/nežádoucí účinky léčiv).

Děkujeme Vám za hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, které můžete 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.
Formulář pro hlášení nežádoucích účinků je dostupný na webové stránce SÚKL http://www.sukl.cz/_download/cs14farmakovig/CIOMS.rtf.

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 s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).

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 redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková
Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr.T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; 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 adrese SÚKL (www.sukl.cz).
ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101