NIHIL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

11

2006

Obsah:

Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří - dokončení 1

Černý trojúhelník - Kožní fibrózní reakce na kontrastní látky obsahující gadolinium 4

LÉČIVA POTENCIÁLNĚ NEVHODNÁ VE STÁŘÍ

Dokončení z č. 10/2006

Vysoká preskripce potenciálně nevhodných léčiv v České republice

Nedávná studie publikovaná českými autory v časopise JAMA (Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially Inappropriate Medication Use among Home Care Elderly Patients in Europe. JAMA 2005 (March 16), 293 (11): 1348-1358) prokázala, že užití nevhodných léčiv ve stáří se v evropských zemích významně liší. **Nejvyšší prevalence preskripce byla nalezena v České republice** (41 % uživatelů), dále v Itálii (26 %) a Finsku (21 %). **Užití nevhodných léčiv významně souviselo se špatnou ekonomickou situací pacienta. Léčiva nevhodná ve stáří totiž zpravidla patří k nejlevnějším lékovým alternativám s ohledem na celkovou cenu i doplatek pro pacienta. V nadbytečném předepisování hrají významnou roli i preskripční zvyklosti a neznalost geriatrických pravidel. Většina léčiv uvedených v expertních seznamech existuje na trhu dlouhou dobu a mnohá z nich jsou v lékařské praxi předepisována již rutinně bez ohledu na věk pacienta.**

Významnou roli v prevalenci užití potenciálně nevhodných léčiv hrají i odlišnosti v regulačních opatřeních a v kontrolních mechanismech preskripce. Ve Velké Británii, Nizozemí, Dánsku a Norsku byl výskyt předepisování nevhodných léčiv významně nižší (od 6 % do 15 %) v důsledku častých auditů ze strany regulačních orgánů a rozšířené činnosti klinických farmaceutů a farmakologů ve zdravotnických zařízeních.

Změny provázející stárnutí - příčina potenciální nevhodnosti uvedených léčiv

Stárnutí organismu se projevuje řadou fyziologických změn, jež mají vliv na účinnost a bezpečnost léků. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří v řadě případů prohlubují věkem podmíněný deficit neuromediátorových systémů a vedou ke vzniku „geriatrických“ symptomů a syndromů - např. polékových depresí, kognitivních dysfunkcí, ortostatické hypotenze, polékového parkinsonismu apod. Tyto reakce bývají chybně diagnostikovány jako nová onemocnění a zaléčeny dalším léčivem (jev označovaný jako preskripční kaskáda). Takový postup přispívá k neracionální polypragmázii.

V následujícím textu uvádíme hlavní fyziologické, regulační a farmakologické změny, které podmiňují změněnou odpověď stárnoucího organismu na „potenciálně nevhodná léčiva“ a predisponují seniory k polékovým reakcím při užití těchto léčiv. K uvedeným změnám patří:

■ ***Vyšší citlivosti receptorových míst na sedativní účinky léčiv***

Bylo prokázáno, že odpověď seniorů na podávání sedativních léčiv je významně vyšší než u pacientů středního věku, např. při užití krátkodobě i dlouhodobě působících benzodiazepinů, pentazocinu, sedativních antihistaminik (bisulepin, dimetinden), klasických neuroleptik (chlorpromazin, levomepromazin), sedativních myorelaxancií (mefenoxalon) apod. V souvislosti s horší kontrolou termoregulačních mechanismů jsou senioři vystaveni riziku hypotermie při užití silně sedativních léčiv (např. fenothiazinových antipsychotik, dlouhodobě působících benzodiazepinů, tricyklických antidepresiv apod.).

■ ***Věkem podmíněný cholinergní deficit a zvýšená citlivost k anticholinergním nežádoucím účinkům***

S rostoucím věkem ubývá cholinergních neuronů v neokortexu a hipokampu, klesá aktivita enzymů syntetizujících acetylcholin v mozkové kůře a limbickém systému. Snižuje se i citlivost receptorů parasympatiku na působení acetylcholinu. Hovoříme o tzv. věkem podmíněném cholinergním deficitu, který je u seniorů vyjádřen v různé míře. Léčiva se silným anticholinergním potenciálem mohou prohlubovat tento cholinergní deficit a přispívat k centrálním i periferním anticholinergním reakcím (např. k retenci moči, zácpě, glaukomu, tachykardii a xerostomii, kognitivním dysfunkcím, demencím, stavům zmatenosti až deliriím). K lékům s vysokým anticholinergním potenciálem řadíme amitriptylin, imipramin, doxepin, klasická neuroleptika, spazmolytika, cimetidin a další léčiva.

■ ***Zvýšená predispozice k ortostatické hypotenzi, pádům a následným frakturám***

K těmto projevům přispívá zpomalená reakce baroreceptorů na náhlý pokles krevního tlaku, poruchy prokrvení centrálního nervového systému i nedostatečná odpověď beta-adrenergních receptorů sympatiku na hypotenzi. K dalším faktorům zvyšujícím sklon seniorů k pádům patří zhoršená kontrola posturálních reflexů, pokles svalové koordinace a snížená periferní percepce. Riziko ortostatické hypotenze a pádů ve stáří je vysoké zejména při podávání léčiv s překotným vasodilatačním účinkem v periferii (např. krátkodobě působícího nifedipinu, krátkodobě působícího dipyridamolu, alkoholu, prazosinu), centrálních sympatolytik (např. reserpinu, metyldopy, guanethidinu), sedativ, hypotenzních a bradykardizujících léčiv (např. diuretik a beta-blokátorů).

■ ***Sklon k extrapyramidovým reakcím podmíněný úbytkem dopaminergních D2-receptorů v CNS***

Při užití léčiv antagonizujících centrální dopaminergní D2-receptory je možné dosažením určitého neuromediátorového prahu navodit u citlivých seniorů polékový parkinsonismus s typickými hypertonicko-hypokinetickými projevy (např. podáváním klasických neuroleptik a metoklopramidu).

■ ***Snížená odpověď na hyponatrémii a dehydrataci***

Vzhledem k poklesu sekrece antidiuretického hormonu může být ve stáří pozorován vyšší sklon k renálním ztrátám sodíku a k projevům hyponatrémie (účinek potencují např. chlorpropamid a diuretika). Nedostatečný pocit žízně a pokles celkové tělesné vody (až o 15-20 % při srovnání 20-ti letých a 80-ti letých pacientů) ohrožuje seniory častou dehydratací a potenciální toxicitou silně hydrofilních léčiv (např. lithia, digoxinu, cimetidinu a dalších).

■ ***Pokles funkce eliminačních orgánů***
U starých nemocných byl zaznamenán pokles aktivity některých biotransformačních enzymů (např. izoformy 3A4 cytochromu P450 u starých žen a demetylačních enzymů); dále pokles jaterního prokrvení (o 30-45 % u 80ti letých nemocných při srovnání s pacienty středního věku) a renální eliminace (až o 50 %). V důsledku těchto změn lze pozorovat pokles biotransformace při prvním průchodu játry, pokles metabolizace demetylačními enzymy (např. diazepamu, amitriptylinu, imipraminu) a izoenzymy cytochromu P450 (např. cimetidinu, fluoxetinu, amiodaronu, diazepamu a alprazolamu). U některých léčiv bývá zaznamenávána vyšší biologická dostupnost nebo prodloužený eliminační poločas. Např. u fluoxetinu může být eliminační poločas prodloužen z 35 až na 110-130 hodin, u amiodaronu z 30 na 100 hodin, apod.

Důvody potenciální nevhodnosti některých psychofarmak a kardiovakulárních léčiv

1. Psychofarmaka
Z psychofarmak jsou k léčivům potenciálně nevhodným ve stáří řazena především silně sedativní a anticholinergní léčiva. Významně přispívají k vyššímu výskytu přetrvávající denní sedace, pádů, retrográdních amnézií, ortostatické hypotenze, kognitivních dysfunkcí, demencí, zmateností a delirií ve stáří. K těmto léčivům v expertních seznamech patří zejména dlouhodobě působící benzodiazepiny (diazepam, chlordiazepoxid, halazepam, flurazepam, kvazepam), sedativní neuroleptika (chlorpromazin, thioridazin, mesoridazin) a tricyklická antidepresiva se sedativními a anticholinergními účinky (amitriptylin, doxepin, imipramin). Také fluoxetin v dávkování denně - antidepresivum ze skupiny SSRI - řadíme vzhledem k dlouhému biologickému poločasu mezi léčiva potenciálně riziková v seniorském věku. Eliminační poločas fluoxetinu přesahuje u řady seniorů 100 hod a zvolit správný dávkovací interval je obtížné. U některých pacientů lze považovat za racionální i dávkování jednou týdně. Jedná se o léčivo, které může navozovat stavy agresivity ve stáří, silně inhibuje i metabolické izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6 a zpomaluje tak biotransformaci řady běžně podávaných léčiv. Vzhledem k existenci bezpečnějších alternativ (sertralinu, citalopramu v nízkých dávkách) je fluoxetin v dávkování denně řazen mezi postupy potenciálně rizikové ve stáří.
Benzodiazepiny
V posledních 10-ti letech poukazují kanadské, americké a britské studie na racionální odklon od předepisování dlouhodobě působících benzodiazepinů ve stáří (diazepam, chlordiazepoxid, nitrazepam, flunitrazepam, halazepam, flurazepam, kvazepam). Preskripční poměr se příznivě mění ve prospěch podávání krátkodobě působících benzodiazepinů, např. ve studii sledující užití benzodiazepinů u 1 milionu seniorů v Kanadě se zvýšil poměr užívání krátkodobě/dlouhodobě působících benzodiazepinů mezi lety 1993 a 1998 z 3,6 na 5,8.
Geriatrické postupy doporučují vyvarovat se v chronické léčbě podávání dlouhodobě působících benzodiazepinů. V současné době je proto diazepam u seniorů určen především ke zvládání akutních stavů - epileptického záchvatu, akutních neklidů s agitovaností a úzkostí, specifických delirantních stavů a ustupuje se od jeho užití v chronické léčbě. Dlouhodobě působící benzodiazepiny mají totiž ve stáří významně prodloužený eliminační poločas (z 50 až na 110-200 hodin) a kumulují se v tukové tkáni. Při léčbě těmito léčivy jsou často zaznamenávány polékové reakce, např. přetrvávající denní sedace, psychomotorický útlum, posturální nestabilita, vyšší incidence pádů a zlomenin, projevy agresivity, paradoxní anxiety, postižení kognitivních funkcí a retrográdní amnézie (při kombinaci s alkoholem).
Eliminační poločas bývá u pacientů vyššího věku prodloužen i u krátkodobě působících benzodiazepinů (např. u alprazolamu z 8 až na 15 hod).
U obou podskupin benzodiazepinů je tedy zaznamenávána vyšší sedativní odpověď ve stáří, a to až 2-násobná. Z těchto důvodů se doporučuje upřednostňovat krátkodobě či středně dlouze působící benzodiazepiny, v polovičních dávkách a delších dávkovacích intervalech.
Vzhledem k riziku psychické i fyzické závislosti nejsou benzodiazepiny vhodné pro dlouhodobou léčbu a jejich délka užití by měla být co nejkratší. V hypnotické indikaci výzkumné práce dokumentují významný pokles účinku již po 10 - 14 dnech terapie a nedoporučují podávání delší než 14 dní. Významná diskrepance v účinnosti je zaznamenávána mezi subjektivní výpovědí pacienta (užitím testovacích škál) a objektivním EEG záznamem - mírou navozené sedace. Dlouhodobě léčení pacienti zpravidla sami uvádějí dobrou účinnost léčiva, objektivní vyšetření však neprokazuje dostatečný sedativní účinek. Tato diskrepance je přičítána rozvíjející se lékové závislosti.
Benzodiazepinová závislost je podmíněna dlouhodobým užitím. Při terapii 3-6ti měsíční bývá popisována u 5 % léčených, po jednom roce již u 43 % pacientů. Může se však rozvinout i po několika týdnech terapie. Léčbu lze obvykle jen obtížně ukončit. Náhlé vysazení zpravidla vede k závažnému syndromu z vysazení, provázenému neklidem, anxietou, nespavostí, dysforií, gastrointestinálními potížemi, závratěmi, bolestmi hlavy, fotofobií a akutními stavy zmatenosti. Terapie benzodiazepiny u seniorů by proto dle stávajících doporučení neměla přesáhnout 2 týdny v hypnotické indikaci, 4 týdny v terapii anxiety a 12 týdnů při zahajovací léčbě panických stavů. Je třeba ji ukončovat postupným snižováním dávky.
Výsledky evropské studie ADHOC (Aged in Home Care, Geriatrická klinika 1. LF a VFN, 2001-2003) prokázaly, že v České republice v roce 2001 užívalo benzodiazepiny 30 % seniorů v domácí péči. Z 32 % pacientů s klinicky významnou depresí pouze 8 % bylo léčeno antidepresivy, ostatní užívali dlouhodobě působící benzodiazepiny (jež nemají antidepresivní účinnost). Benzodiazepiny bývají chybně podávány pacientům s klinicky významnou depresí, kteří by měli být léčeni antidepresivy.

2. Kardiovaskulární léčiva
Z kardiovaskulárních léčiv jsou mezi léčiva/postupy potenciálně nevhodné ve stáří řazeny např. digoxin v dávkách nad 0,125 mg/den (u pacientů bez arytmií), krátkodobě působící nifedipin, amiodaron, centrální antihypertenziva se sedativními účinky (klonidin, guanabenz, guanfacin, methyldopa), tiklopidin, krátkodobě působící dipyridamol, doxazosin, přípravky s obsahem ergotamin mesylátu (pro riziko myokardiálních ischémií) a vasodilatancia s nedostatečně prokázanou účinností v chronické léčbě (cyklandelát, isoxsuprin, v kanadských kritériích i pentoxifylin).
Nevhodnost výše uvedených postupů pro seniory řadu lékařů jistě překvapí. Jejich zařazení do expertních kritérií je však podloženo geriatrickými - epidemiologickými i farmakologickými - studiemi a ve stáří nepatří k postupům první volby.
Antiarytmika
Disopyramid byl do kritérií nevhodných léčiv zařazen pro silný negativně-inotropní efekt a anticholinergní vlastnosti. Léčivo potencuje projevy chronického srdečního selhávání a přispívá k častým anticholinergním reakcím - xerostomii, zastřenému vidění, retenci moči, zácpě, zmatenostem, deliriím a halucinacím. Z kardiovaskulárních nežádoucích účinků mohou terapii provázet periferní otoky, bolesti na hrudi, kardiální dušnost, synkopy a ortostatické hypotenze.
Amiodaron byl nově zařazen do posledních Beersových kritérií publikovaných v roce 2003. V epidemiologických studiích je prokazována jeho velmi dobrá účinnost u všech typů síňových arytmií, bohužel však chronická toxicita je ve stáří velmi vysoká. Byla zaznamenána až u 90 % nemocných. Dlouhodobá toxicita (plicní fibrózy, deposita v oční rohovce, hepatopatie a tyreopatie) souvisí s kumulací parentální látky a aktivního metabolitu N-

desethylamiodaronu v tukové tkáni, plicích, kůži a ostatních tkáních. Je obtížně předvídatelná, neboť nekoreluje s dávkou ani plazmatickou koncentrací amiodaronu, ani aktivního metabolitu N-desethylamiodaronu. K chronické toxicitě přispívá významně i skutečnost, že parentální látka i metabolit jsou inhibitory vlastních eliminačních cest a vstupují do řady metabolických interakcí. Amiodaron je substrátem CYP2C8 a CYP3A4 a inhibitorem CYP2D6, CYP3A4, P- glykoproteionového transportu a CYP2C8; N-desethylamiodaron inhibuje silně a středně silně CYP2D6 a CYP2C9, slabě CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2A6 a CYP2B6. Otázka terapeutické hodnoty amiodaronu ve stáří zůstává stále nedořešena, neboť neexistují alternativní terapeutické postupy. Podávání léčiva podle výsledků randomizovaných kontrolovaných studiích (EMIAT, CAMIAT) významně snižuje kardiální mortalitu, nezměněna však zůstává celková mortalita pro signifikantní nárůst nekardiální mortality.

Digoxin je v expertních kritériích zařazen jako nevhodný v dávkách nad 0,125 mg/den u pacientů s chronickým srdečním selháváním bez arytmií. Účinné koncentrace digoxinu v terapii chronického srdečního selhávání jsou ve stáří významně nižší vzhledem k vyšší senzitivitě sodno-draselné pumpy a ke změnám v distribuci a eliminaci léčiva. Neměl by proto být překračován stanovený dávkovací práh. Výjimku tvoří pacienti, kterým je digoxin podáván jako antiarytmikum nebo nemocní rychle eliminující léčivo.

U pacientů středního věku se až 50 % podané dávky váže do depa ve svalové tkáni (terapeuticky neúčinná frakce). Tato depozice je však ve stáří významně snížena vzhledem k poklesu svalové hmoty (uvádí se, že pokles svalové hmoty dosahuje až 20 % u 80-ti letých nemocných). Roste tak farmakologicky účinná frakce volného digoxinu (při neredukované dávce), neboť vazba léčiva na plazmatický albumin se výrazně nemění. Nižší distribuce digoxinu do periferních tkání (při nižším zastoupení celkové tělesné vody) i pokles renální clearance (který zpravidla nekoreluje s plazmatickými hladinami kreatininu), přispívají k riziku toxicity. Významné riziko představuje i vysoký interakční potenciál (např. interakce s verapamilem, antimykotiky, chinolony, antacidy, beta-blokátory apod.) a změny farmakokinetiky při renálním selhávání, srdečním selhávání, kachexii a hypokalémii. Jelikož v dávkách nad 0,125 mg/den nebyla v terapii chronického srdečního selhávání u pacientů bez arytmií prokázána vyšší účinnost, ale vyšší toxicita, dávkování digoxinu nad 0,125 mg/den je u těchto seniorů považováno za potenciálně nevhodný postup.

Antiagregancia

Také krátkodobě-působící dipyridamol je řazen v expertních kritériích k léčivům potenciálně nevhodným ve stáří. Na rozdíl od retardované formy totiž nebyla u neretardovaného dipyridamolu prokázána dostatečná účinnost v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody a transitorních ischemických atak. Užití krátkodobě-působícího dipyridamolu po řadu let, zejména v USA, bylo spíše empirické a nepodložené vědeckými důkazy. Podávání neretardovaného dipyridamolu starým pacientům provázely časté nežádoucí účinky (překotné vasodilatace, ortostatické hypotenze, reflexní tachykardie a myokardiální ischémie). U nás již preparáty s obsahem krátkodobě působícího dipyridamolu nejsou dostupné.

Tiklopidin je zařazen do expertních seznamů pro nezanedbatelnou hematotoxicitu a dostupnost klopidogrelu - bezpečnější alternativy - se stejným mechanismem účinku. V USA na rozdíl od České republiky je klopidogrel ekonomicky stejně dostupný jako tiklopidin.

Již v randomizovaných klinických studiích byly při užívání tiklopidinu hlášeny časté nežádoucí účinky - průjem u 20 %, raš kůže ve 14 % a těžká ireverzibilní neutropénie u ≤ 1 %. Po 5 letech uvedení tiklopidinu na trh ve Spojených Státech byly nežádoucí účinky v příbalovém letáku doplněny o další závažné reakce: lehkou neutropénii u 2,4 %, agranulocytózu u 0,8 %, pancytopénii, trombocytopénii, trombocytopenickou purpuru a aplastickou anémii. Tyto nežádoucí účinky patří k život ohrožujícím a mohou nastoupit náhle, bez signifikantních varovných signálů.

V nedávné retrospektivní španělské studii patřil tiklopidin k léčivům nejsilněji asociovaným s výskytem komunitní agranulocytózy (před tyreostatiky a kalcium dobesilátem). Jedná se o léčivo s těžce předvídatelnou farmakokinetikou u pacientů se závažnými změnami renální a hepatální eliminace a není známo, jak v těchto případech upravit dávkování při zachování antiagregační účinnosti. Účinek tiklopidinu nekoreluje s plazmatickými hladinami parentální látky ani aktivního metabolitu (2-hydroxytiklopidinu) a eliminační poločas bývá v chronické léčbě významně prodloužen (z 8 na 30-50 hodin). Postupná eliminace léčiva může trvat 10-14 dní po ukončení léčby a toxicita se může projevit náhlým septickým stavem nebo nespecifickými reakcemi jako hematurií, petechiemi, horečkou, infekcemi a změnami krevního obrazu.

Zatímco terapie tiklopidinem musí být pravidelně a obezřetně monitorována, klopidogrel nevyžaduje monitorování léčby (riziko hematotoxicity je u klopidogrelu srovnatelné s aspirinem – 0,1 %). V zahraničí bývá doporučován jako bezpečnější alternativa tiklopidinu, u nás je však pro vysokou cenu vyhrazen pro vymezené indikace.

I v tomto směru je třeba zvážit opatření lékové politiky. Terapie léčivy potenciálně nevhodnými ve stáří, jak ukazují zahraniční studie, je levnější v přímých nákladech na farmakoterapii, ale významně zvyšuje nepřímé náklady (monitoring, polékové hospitalizace, ambulantní návštěvy u lékaře pro nežádoucí účinky léčby apod).

Antihypertenziva

Ze skupiny antihypertenziv jsou k léčivům nevhodným ve stáří v dlouhodobé léčbě řazena centrální antihypertenziva s významnými sedativními účinky (klonidin, guanabenz, guanfacin a metyldopa). Tato antihypertenziva mají vyšší selektivitu k centrálním presynaptickým a postsynaptickým alfa2-receptorům a navozují častý výskyt přetrvávajících denních sedací, ortostatických hypotenzí, depresivního syndromu a kognitivních dysfunkcí. Sucho v ústech, zácpa a sedativní nežádoucí účinky byly pozorovány již po několikadenní léčbě klonidinem a methyldopou, u seniorů 2-5x častěji než při terapii novějšími centrálními antihypertenzivy - rilmenidinem a moxonidinem. U starých pacientů léčených metyldopou byly zaznamenány i sklony k polékovým depresím a kognitivním dysfunkcím. Při srovnání s ostatními skupinami antihypertenziv (diuretiky, ACE-inhibitory, beta-blokátory a kalciovými blokátory) nepatří sedativní antihypertenziva centrálního typu k léčivům volby. Nemají významný sekundární benefit a mohou negativně ovlivňovat kvalitu života, zejména u starých nemocných.

Závěr

Kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří představují jednoduchý koncept, který má upozornit lékaře na léčebné postupy, jež je nezbytné omezit u seniorů pro významné riziko polékových komplikací. Tyto postupy jsou ve stáří vyhrazeny pouze pro specifické indikace při pečlivém monitorování léčby.

Koncept léčiv potenciálně nevhodných ve stáří vychází z poznatků geriatrické farmakologie a farmakoepidemiologie a má být uplatňován pouze pro seniorskou populaci. V českém systému zdravotnictví doporučujeme všeobecné rozšíření tohoto konceptu, neboť jde o celosvětově platná kritéria, u nás nedostatečně respektovaná. Je však třeba upozornit na skutečnost, že kritéria léčiv potenciálně nevhodných ve stáří odrážejí podmínky farmaceutického trhu té země, kde byla vytvořena, a v České republice může být ekonomická dostupnost bezpečnějších alternativ omezená. U nás jsou navíc registrována i jiná potenciálně nevhodná léčiva, která nejsou uvedena ve stávajících expertních seznamech. Na tvorbě specifických kritérií pro Českou republiku v současné době pracuje skupina odborníků pod vedením Geriatrické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze.

Literatura
Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck J. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. Arch Intern Med. 1991;151:1825–1832.
Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. Arch Intern Med. 1997;157: 1531–1536.
Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med. 2003;163:2716–2724.
McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel.CMAJ. 1997;156:385–391.
Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community - dwelling elderly. JAMA. 2001;286:2823–2829.
Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří- farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. Remedia 2005; 15 (4-5): 410-417.

ČERNÝ TROJÚHELNÍK

Černý trojúhelník označuje ty léčivé látky, u kterých Státní ústav pro kontrolu léčiv vzhledem k novým informacím o jejich bezpečnosti přehodnocuje jejich poměr prospěchu a rizik.
Ke všem dále uvedeným problémům můžete nalézt bližší informace na www.sukl.cz – oddíl Léčiva-Farmakovigilance-Černý trojúhelník.

Kožní fibrózní reakce na kontrastní látky obsahující gadolinium

Léčivá látka
Kontrastní látky obsahující gadolinium jsou používány pro vyšetření pomocí nukleární magnetické resonance (MRI). V ČR jsou registrovány tyto přípravky obsahující gadolinium: Omniscan, Magnevist, Gadovist, Multihance, Prohance, Dotarem, Vasovist a Primovist.

Nežádoucí účinek
Onemocnění nazvané nefrogenní fibrózní dermopatie (NFD) a nefrogenní systémová fibróza (NSF) bylo popsáno u pacientů s renální insuficiencí, kteří podstoupili MR angiografii (MRA) v nedávné době. Klinicky se toto sklerodermii podobné systémové onemocnění projevuje kožními lézemi na končetinách a trupu, papulami v barvě kůže či až erytrematózního vzhledu, splývající v zatvrdlé až mozolnaté plaky, noduly, svěděním, ztluštěním a tvrdnutím kůže i podkoží a následně sníženou hybností kloubů, obvykle na distálních částech končetin. V některých případech dochází i k systémovému postižení (např. myokardu, plic, jater či svalů). Onemocnění může být progresivní a může mít i fatální průběh. Patogeneze nemoci není objasněna, jako možné spouštěcí momenty se uvažují hyperkoagulační stavy, cévní chirurgické zákroky (fistuly/píštěle, angioplastiky), hypertenzní epizody, počátek dialýzy či metabolická acidóza.

Farmakovigilanční signál
Dánská léková agentura zaznamenala 20 případů NSF/NFD na jedné klinice v Dánsku[1]/, 5 případů bylo publikováno v Rakousku[2]/. Všechny případy se vyskytly u pacientů s renální insuficiencí, kteří podstoupili vyšetření MRA s jednorázovou aplikací přípravku Omniscan. K rozvoji onemocnění došlo v rozmezí 2 týdnů až 3 měsíců od podání Omniscanu.

Stav ve světě
Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1997 a celosvětově je evidováno cca 200 případů NSF/NFD, jejichž souvislost s podáváním gadolinia je nyní zjišťována.

Stav v ČR
Státní ústav pro kontrolu léčiv nezaznamenal v ČR zatím žádný obdobný případ onemocnění v souvislosti s podáváním výše uvedených přípravků obsahujících gadolinium.

Doporučení
Zvýšená pozornost zaměřená na sledování výskytu symptomů NSF/NFD by měla být věnována pacientům s renální insuficiencí (především dialyzovaným a těm, jejichž GFR je menší než 15 ml/min), kteří podstupují vyšetření s kontrastní látkou obsahující gadolinium.

Prosíme, hlaste jakékoli podezření na kožní nežádoucí účinky při podávání přípravků s gadoliniem.

Literatura:
1. The Danish Medical Agency: Investigation of the safety of MRI contrast medium Omniscan.
2. Grobner T, Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol. Dila Transplant (2006) 21: 1104-1108.
3. FDA Alert 6/2006 Information for Healthcare Professional, Development of Serious and Sometimes Fatal Nefrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy.

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