

Obsah

Jak posuzovat riziko farmakoterapie v těhotenství	1	Doplňky stravy nejsou zdraví škodlivé.....	3
Ergotaminové deriváty - nová upozornění a kontraindikace		Aktualizace informací doprovázejících antiepileptika z důvodu	
týkající se rizika fibrózy.....	3	rizika sebevražedného myšlení a chování.....	4

JAK POSUZOVAT RIZIKO FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ

Lék užívaný těhotnou ženou může působit abnormální prenatální růst nebo vývoj plodu, jehož důsledkem může být až odumření plodu nebo vznik vrozených vad. Mezi vrozené vady dnes řadíme nejen strukturální (anatomické) defekty, ale i fyziologické (funkční) poruchy nebo i behaviorální poruchy. Obzvláště vztah vzniku poruch chování a mentálních funkcí k léčbě během těhotenství je velmi obtížné zjišťovat, protože tyto poruchy se projevují až později během vývoje dítěte a přibývá mnoho dalších možných etiologických faktorů.

Léky (společně s jinými chemikáliemi a radiací) tvoří dohromady méně než 1 % všech příčin vzniku vrozených vad^{2/}. I když léky nejsou příliš často skutečnými teratogeny, informace o nich jsou velmi důležité vzhledem k možné preventibilitě.

Riziko teratogenity se mění během období těhotenství. Pokud působí teratogen v preimplantačním období (prvních 14 dní po početí), rýhující se zárodek se buď s poškozením zcela vyrovná bez následku, nebo zanikne a nedojde vůbec k implantaci. Nejkritičtější je období organogeneze, kdy může dojít ke vzniku větších morfologických defektů – zhruba mezi 15. a 55. dnem těhotenství. Pokud teratogen působí v období fetálního vývoje (2. a 3. trimestr), vznikají spíše menší funkční defekty. Specifický vliv může mít užívání léků na konci těhotenství, kdy může dojít k ovlivnění průběhu porodu nebo stavu novorozence po porodu.

Údaje o riziku teratogenity léků mají své četné limitace. Během vývoje každého léku jsou prováděny zvířecí studie u březích samic několika zvířecích druhů. Údaje zjištěné u zvířat nelze pochopitelně přesně extrapolovat na člověka, ale v podstatě všechny dosud známé lidské lékové teratogeny vyvolávají obdobné poruchy i u zvířecích plodů. Cennější údaje pocházejí z poregistračního používání léků u těhotných žen – z epidemiologických studií, ze spontánních hlášení, publikovaných kazuistik a z registrů léků podávaných v těhotenství. Takovýto údaj je pochopitelně tím méně, čím kratší dobu je lék používán v populaci. Proto platí v těhotenství pravidlo, že je lépe užívat starší, více prověřené léky.

Limity pro využívání zjištěných zkušeností vyplývají navíc i ze samotných principů teratogeneze – citlivost k určitému teratogenu může být individuálně specifická. To znamená, že určitá látka nemusí působit teratogenně ve větším měřítku v populaci, ale pouze v ojedinělých případech. Pokud zkušenosti s podáváním látky nepokrývají tzv. kritickou periodu (období, kdy je specifická vnímavost k možnému narušení vývoje), může se určitou dobu zdát, že je látka neškodná. Ze známé thalidomidové aféry v padesátých letech např. víme, že thalidomid vyvolával vrozené vady pouze tehdy, když byl podáván v krátkém kritickém období mezi 21. – 36. dnem po početí.

Podle existujících zkušeností s možným působením léků na plod se stanovuje riziko teratogenity jednotlivých léků.

Nejznámější a v literatuře často užívaná kategorizace podle americké FDA (Food and Drug Administration) dělí léky do pěti skupin A, B, C, D, X (viz tabulka 1). Do skupiny A, která zahrnuje léky s nepravděpodobným rizikem, je však řazeno pouze minimum látek – některé vitaminy, a to ještě jen při malých dávkách, nebo levothyroxin a liothyronin. Nejvíce látek patří v současné době do skupiny C, to znamená mezi léky, u nichž není riziko známé. Neznamená to, že by léky ze skupiny C byly bezpečnější než ze skupiny D. Teprve čas, který přinese další zkušenosti, pomůže tyto léky zařadit mezi více nebo méně bezpečné.

Tab. 1: Riziko teratogenity – kategorizace FDA

A – riziko nepravděpodobné
B – riziko méně pravděpodobné
<i>U zvířat není riziko, u lidí nevíme</i>
<i>U zvířat je riziko, u lidí nebylo prokázáno</i>
C – riziko není známo
<i>U zvířat je riziko, u lidí nevíme</i>
<i>U zvířat ani u lidí nevíme</i>
D – riziko prokázáno, používat jen tam, kde prospěch léčby převažuje
X – riziko prokázáno, převažuje nad prospěchem léčby – lék kontraindikován v těhotenství

V současnosti je známo jen málo látek, které jsou skutečně prokazatelně teratogenní. Látky, které jsou známými teratogeny v 1. trimestru těhotenství uvádí tabulka 2.

Tab. 2: Prokázané teratogeny v 1. trimestru

Cytostatika (fluoruracil, methotrexát, cyklofosfamid, busulfan...) – kardiopatie, osteopatie, spina bifida, mnohočetné anomálie
Warfarin – defekty kostí a CNS, sy Dandy-Walker
Fenytoin, karbamazepin, valproát – defekty neurální trubice (spina bifida)
Retinoidy – defekty CNS, srdce, kraniofaciální, končetin, jater
Lithium – srdeční malformace (Ebstein sy)
Finasterid – malformace mužského zevního genitálu
Danazol – virilizace
Diethylstilbestrol – karcinom vagíny

Známé teratogeny v pozdějším období vývoje plodu shrnuje tabulka 3.

Tab. 3: Prokázané teratogeny ve fetálním období

ACE-inhibitory - renální selhání, oligohydramnion
Anticholinergika – neonatální mekoniový ileus
Thyreostatika – hypotyreóza, neonatální struma
Benzodiazepiny, barbituráty, opiáty – útlum CNS, neonatální abstinence syndromu
Nesteroidní antirevmatika + ASA – konstriktce ductus arteriosus, krvácení
Betablokátory – zpomalený růst
Tetracykliny – porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
Warfarin – intrakraniální krvácení

Lékař, který zvažuje léčbu těhotné ženy, potřebuje posoudit co nejvíce údajů o možném riziku pro plod. Souhrnem všech základních údajů o správném používání léčivých přípravků je Souhrn údajů o přípravku (SPC), který ke každému přípravku předkládá držitel rozhodnutí o registraci a schvaluje SÚKL, tento text je průběžně aktualizován. Podle údajů zde obsažených je vytvořena i příbalová informace pro pacienty (PIL).

SPC má standardní strukturu a obsahuje oddíl 4.6 nazvaný Těhotenství a kojení. Zde jsou uvedeny základní známé údaje o riziku teratogenity, výsledky epidemiologických studií a doporučení pro používání v těhotenství. Pokud nejsou dosud žádné zkušenosti s podáváním v těhotenství, jsou zde uvedeny výsledky studií u zvířat.

SPC jsou veřejně dostupné v Databázi léčivých přípravků (DLP), kterou naleznete na www.sukl.cz v oddílu Přehledy a databáze – Databáze registrovaných léčiv, nebo pro centralizovaně registrované přípravky na www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm.

Podrobnější informací o zkušenostech s podáváním jednotlivých léčivých přípravků v těhotenství je publikace *Drugs in pregnancy and lactation*^{1/}. Tato publikace je zdarma dostupná v angličtině na <http://drugsafetysite.com>. Vyhledává se v ní podle 1. písmene generického názvu (tedy názvu léčivé látky). Text přináší klasifikaci rizika v těhotenství dle FDA a výsledky reprodukčních studií u zvířat a všech dostupných klinických zkušeností v těhotenství u lidí. Limitací této publikace je kromě obecného nedostatku zkušeností s novějšími látkami také to, že uvádí jen látky používané v USA, některé v Evropě běžné zde chybí.

Tab. 4. Léky volby v těhotenství u vybraných nemocí

Onemocnění	lék volby	alternativní lék	poznámka
Hypertenze	methyldopa	beta-blokátory	inhibitory ACE jsou kontraindikovány (2. a 3. trimestr)
Diabetes	insulin – neprochází placentou		PAD nejsou vhodná
Léčba bolesti a teploty	paracetamol	aspirin, nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, diklofenak) – v 1. a 2. trimestru	aspirin a nesteroidní antirevmatika jsou kontraindikovány ve třetím trimestru
Deprese	monoterapie – SSRI, ev. venlafaxin	TCA (častější aborty)	vhodné vysadit 1-2 týdny před porodem
Nauzea, zvracení	antihistaminika 1. generace (Torecan, Protazin, Theadryl)	ondansetron, metoklopramid	
Kašel	acetylcystein, ambroxol	kodein, dextrometorfan	
Alergie	kromoglykan lokální kortikoidy Protazin, Zaditen	antihistaminika 2. generace (cetirizin, loratadin) od 2. trimestru	
Astma	inhalační kortikoidy (budesonid)	inhalační β-2-mimetika (formoterol, salmeterol)	
GER	antacida		
Trombóza, tromboflebitida, prevence TEN	nízkomolekulární hepariny	heparin – při dlouhodobé léčbě osteopenie	warfarin je kontraindikován
Epilepsie	karbamazepin, lamotrigin		u všech antiepileptik je vyšší riziko vrozených vad preventivní podávání kyseliny listové
Bakteriální infekce	peniciliny, cefalosporiny, linkosamidy	makrolidy po 1. trimestru	chinolony kontraindikovány tetracykliny kontraindikovány ve 2.-3. trimestru sulfonamidy – teratogenitu nelze vyloučit aminoglykosidy - ototoxicita
Močové infekce	furantoin		

Základní informace z oddílu 4.6 v SPC doplněné podrobnějšími údaji z Briggsovy publikace tvoří zpravidla dostatečný podklad pro rozhodnutí o léčbě v těhotenství, pochopitelně jen na současné úrovni zkušeností. Lék, o kterém nejsou dostupné žádné údaje o používání v těhotenství, podáváme těhotným jen tehdy, když je léčba nezbytná a neexistuje žádná bezpečnější více prozkoumaná alternativa.

Při léčbě všech žen ve fertilním věku je třeba vždy pamatovat na to, že mohou být těhotné. Proto se u těchto žen vyhýbáme lékům, které jsou známými teratogeny, v případě nezbytnosti je můžeme podávat jen při zajištění účinnou antikoncepcí.

U žen, které užívají chronickou léčbu, je třeba zejména před plánovaným těhotenstvím tuto léčbu zrevidovat a vybrat takovou, která je pro těhotenství co nejméně riziková. Nicméně chronická léčba nemá být bezdůvodně přerušována. V léčbě těhotné ženy je třeba udělat kompromis mezi dvěma situacemi. Na jedné straně je nejlépe se podávání léků vyhnout, protože každý lék může být potenciální teratogen (i přes příznivé výsledky epidemiologických studií). Na druhé straně existuje mnoho závažných stavů, které bez léčby ohrožují ženu i samo těhotenství více, než jejich léčba. Lékař musí zvážit

poměr mezi závažností neléčeného stavu a rizikem možné teratogenity léku. Příkladem je nutnost léčby epilepsie, která převládá skutečnost, že všechna antiepileptika mají zvýšené riziko výskytu vrozených vad.

Pro léčbu těhotných žen jsou některá pravidla odlišná od zásad moderní farmakoterapie. Přednostně volíme starší, dlouhodobě prověřené, co nejbezpečnější léky. V léčbě používáme monoterapii raději než moderní doporučené kombinace léků.

Až dosud je známo jen kolem třiceti léčivých látek, které jsou lidskými teratogeny, některé z nich se již v klinické praxi nepoužívají. Kromě možného rizika teratogenity léků může být těhotenství ohroženo také nepodáním indikovaného léku. Zodpovědností ošetřujícího lékaře je posouzení nutnosti léčby v těhotenství, zjištění dostupných údajů o teratogenitě léků a volba co nejbezpečnějšího z nich.

Literatura:

1. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2005
2. Novotná B., Mareš J.: Vývojová biologie. Karolinum, 2005

DOPLŇKY STRAVY NEJSOU ZDRAVÍ ŠKODLIVÉ

Reakce České asociace pro speciální potraviny (ČASP) na článek „Doplňek stravy nebo léčivý přípravek?“

V současné době je obecně rozšířeným jevem, že nejen laická veřejnost, ale i odborníci v oblasti zdravé výživy a poskytování zdravotní péče vůbec, nemají zcela jasno v tom, jaký rozdíl spočívá mezi skupinou produktů souhrnně označovaných jako doplňky stravy a humánními léčivými přípravky. Z tohoto důvodu v praxi dochází velmi často k situacím, kdy jsou oba uvedené druhy výrobků navzájem mylně zaměňovány či naopak k tomu, že doplňky stravy jsou nesprávně vnímány jako látky, jež na rozdíl od humánních léčivých přípravků nemají pro zdraví spotřebitelů (pacientů) žádný příznivý efekt či jsou dokonce zdraví škodlivé. Podobně vyznívá i článek „Doplňek stravy nebo léčivý přípravek“ uveřejněný ve FI č. 5/2008.

Z výše uvedeného důvodu považujeme za nutné doplnit ke sdělení uvedeným ve zmíněném článku několik základních informací. Definici doplňků stravy lze nalézt v zákoně č. 110/1997 Sb., o potravinách a tabákových výrobcích, jež doplňky stravy aktuálně vymezuje jako „potraviny, jejichž účelem je doplňovat běžnou stravu a které jsou koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravinech samostatně nebo v kombinaci, určené k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích“. Doplňky stravy jsou tedy právně zařazeny do kategorie potravin, byť se jedná o potraviny s určitými specifickými vlastnostmi, které v některých

případech (v závislosti na složení doplňku stravy) mohou být blízké vlastnostem léčivých přípravků. Výlučně příznivý vliv doplňků stravy na lidské zdraví je zajištěn regulačními mechanismy, kdy je právními předpisy zavedena nejen povinnost uvádět na jejich obalech specifické údaje taxativně vymezené zákonem o potravinách a jeho prováděcí vyhláškou, ale závazně stanoven je i výčet vitaminů, minerálních látek a jejich forem, které mohou být při výrobě doplňků stravy použity (tj. včetně jejich nejvyššího přípustného množství v těchto doplňcích). Současně je s cílem zajistit zdravotní nezávadnost a bezpečnost doplňků stravy závazně stanoven i seznam rostlin, jejichž využití je k výrobě doplňků stravy zakázáno. Jak již bylo shora uvedeno, všechna tato obecně závazná opatření mají jediný účel, jímž je zabránit jakémukoliv negativnímu působení doplňků stravy na lidský organismus, resp. zajistit, aby byla naplněna shora citovaná zákonná definice doplňků stravy.

Závěrem je třeba uvést, že léčivé přípravky podléhají ve srovnání s doplňky stravy právě s ohledem na jejich přímý účinek na lidské zdraví rozsáhlejší právní regulaci. I když doplňky stravy nejsou tak přísně regulovány, je u nich posuzována pouze zdravotní nezávadnost a nikoliv účinnost, rozhodně by to nemělo vést ke zbytečnému omezování důvěry laické i odborné veřejnosti k doplňkům stravy.

ERGOTAMINOVÉ DERIVÁTY - NOVÁ UPOZORNĚNÍ A KONTRAINDIKACE TÝKAJÍCÍ SE RIZIKA FIBRÓZY

Evropská léková agentura (EMA) doporučila doplnit texty doprovázející léčivé přípravky ze skupiny ergotaminových dopaminových agonistů o nová upozornění a kontraindikace týkající se rizika fibrózy.

Skupina ergotaminových dopaminových agonistů zahrnuje následující látky: bromokriptin, kabergolin, dihydroergokryptin, lisurid a pergolid. Tyto látky se používají především k terapii Parkinsonovy choroby.

V České republice jsou ze skupiny ergotaminových dopami-

nových agonistů pro terapii Parkinsonovy choroby registrovány následující přípravky:

- s účinnou látkou bromokriptin – Medocriptine, Parlodel;
- s účinnou látkou kabergolin – Dostinex, Cabera, Cabergolin Sandoz, Cabergolin Arrow;
- s účinnou látkou dihydroergokryptin – Almirid
- s účinnou látkou pergolid – Permax.

Při dlouhodobém používání ergotaminových dopaminových agonistů je známým nežádoucím účinkem rozvoj příznaků

fibrózy, především kardiální. Hodnocení nových vědeckých poznatků o zvýšeném riziku fibrózy u pacientů dlouhodobě léčených ergotaminovými deriváty naznačuje, že rozvoj fibrózy může nastat mnohem dříve než jsou patrné její příznaky. Je proto doporučeno doplnit texty doprovázející léčivé přípravky ze skupiny ergotaminových dopaminových agonistů o nová upozornění a kontraindikace týkající se rizika fibrózy. Toto riziko se u jednotlivých ergotaminových derivátů liší.

Pro kabergolin a pergolid (u kterých již dříve bylo doporučeno doplnění kontraindikace u pacientů s valvulopatií a omezení indikace u Parkinsonovy nemoci na léčbu druhé volby):

- upozornění na potřebu echokardiografického sledování výskytu známek fibrózy a to před zahájením léčby i pravidelně v jejím průběhu
- omezení maximální doporučené dávky na 3 mg na den
- srdeční fibrózy budou zařazeny mezi velmi časté nežádoucí účinky

Pro bromokriptin:

- omezení maximální dávky na 30 mg na den

AKTUALIZACE INFORMACÍ DOPROVÁZEJÍCÍCH ANTIPILEPTIKA Z DŮVODU RIZIKA SEBEVRAŽEDNÉHO MYŠLENÍ A CHOVÁNÍ

Během nedávného evropského hodnocení antiepileptik bylo zjištěno, že řada z nich může mít spojitost s mírným rizikem sebevražedného myšlení a chování. Přehodnocení vychází z dat klinických studií, ze spontánních hlášení nežádoucích účinků, z publikovaných odborných článků a týkají se následujících antiepileptik: karbamazepinu, valproátu, felbamátu, gabapentinu, lamotriginu, levetiracetamu, oxkarbazepinu, pregabalínu, tiagabínu, topiramátu, vigabatrinu a zonisamidu. V České republice jsou zaregistrovány přípravky se všemi uvedenými látkami, kromě přípravků s léčivou látkou felbamát.

Na základě všech dostupných údajů nelze zatím přesně stanovit, zda se míra rizika sebevražedného myšlení či chování liší mezi jednotlivými antiepileptiky. Kromě toho není znám mechanismus vzniku, a proto není možné určit, která antiepileptika jsou spojena se zvýšením rizika sebevražedného myšlení či chování, a která nikoli. Americký Úřad pro léky a potraviny (FDA) rovněž přezkoumával riziko sebevražedného myšlení a chování u antiepileptik a závěry z tohoto šetření jsou shodné s těmi evropskými.

Pro bromokriptin a dihydroergokriptin:

- kontraindikace u pacientů s preexistující valvulopatií
- upozornění na možné riziko fibrózy u pacientů užívajících dlouhodobě vysoké dávky přípravku

Lékaři by při předepisování ergotaminových dopaminových agonistů měli brát v úvahu nové informace a v průběhu léčby monitorovat možný rozvoj fibrózy, jak v srdeční tak i v jiné lokalizaci.

Nové informace budou do textů jednotlivých přípravků ze skupiny ergotaminových dopaminergních agonistů postupně doplněny.

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.

Proto na základě výše zmíněných informací SÚKL provede aktualizaci informací doprovázejících antiepileptika obsahující uvedené účinné látky tak, aby v nich bylo zohledněno možné riziko vzniku sebevražedného myšlení či chování.

Klíčové informace doporučené doplnit:

- Léčba antiepileptiky by mohla být spojena s malým rizikem sebevražedného myšlení a chování. Z dostupných dat lze předpokládat, že riziko se vztahuje na všechna antiepileptika a může být pozorováno už 1 týden po zahájení léčby.
- Na základě této nové informace není nutné přerušit či změnit léčbu.
- U pacientů by měly být sledovány příznaky deprese či sebevražedného myšlení a chování během léčby a v případě nutnosti by měl být zvážen jiný léčebný postup.
- Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že by se během léčby mohly vyskytnout změny nálad, úzkostné pocity a představy o sebepoškození nebo sebevraždě. V případě vzniku těchto myšlenek a pocitů by pacienti měli vyhledat lékařskou pomoc.

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 poštovního (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 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., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, 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).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101