

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. VIII, брой 3, 2003

**Коледно приветствие
към читателите от
д-р Б. Борисов
директор на ИАЛ**

**ХОРМОНОЗАМЕСТИ-
ТЕЛНА ТЕРАПИЯ НЕ Е
СРЕДСТВО НА ПЪРВИ
ИЗБОР ЗА
ПРОФИЛАКТИКА НА
ОСТЕОПОРОЗА**

**CASODEX 150 MG НЕ Е
ПОКАЗАН ЗА ЛЕЧЕНИЕ
НА ЛОКАЛИЗИРАН
КАРЦИНОМ НА ПРОС-
ТАТАТА**

**SUMATRIPTAN -
АКТИВИРАНЕ
НА БОЛКА**

**СИНДРОМ НА
ЛЕКАРСТВЕНА
СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ**

ХОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ НЕ Е СРЕДСТВО НА ПЪРВИ ИЗБОР ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА ОСТЕОПОРОЗА

Поводът отново да се върнем към проблема за приложението на продукти за хормонозаместителна терапия (ХЗТ) е завършила цялостна преоценка на рисковете и ползите, направена от Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти. Тази преоценка се наложи след публикуваните напоследък нови данни за рискове и особено резултатите от Women's Health Initiative, Women Health Initiative Memory Study и Million Women Study, за които ви информирахме с нашия бюлетин бр.2, 2003 г. и бр.2, 2002 г.

На базата на представените доказателства е изведено общо становище за употребата на хормонозаместителна терапия :

- Съотношението между риска и ползата при употребата на ХЗТ е благоприятно за лечение на тежки климактерични симптоми, които нарушават качеството на живот на пациентките, при използване на минималната ефективна доза за възможно най-кратък период от време.
- Съотношението между риска и ползата при употребата на ХЗТ е неблагоприятно за профилактика на остеопороза и остеопоротични фрактури като средство на първи избор при жени с рискови фактори или установена остеопороза. Употребата на ХЗТ като средство на първи избор за профилактика на остеопороза не се препоръчва.
- Съотношението полза/риск за употребата при здрави жени без климактерични симптоми е като цяло неблагоприятно и не се препоръчва употреба.

Тези решения се основават на цялостна преоценка на всички налични доказателства за ефективност и рискове, като е взета предвид тежестта на доказателствата и значимостта на ползите и рисковете.

По отношение на ефективността има доказателства с различна стойност за отделните показания на ХЗТ. Доказателствата за ефективност са категорични по отношение на облекчаването на вазомоторни климактерични симптоми. ХЗТ предотвратява загубата на костна маса и увеличава костната плътност. Има и данни за профилактика на костни фрактури по време на употребата на ХЗТ при жени с и без рискови фактори за остеопороза. Ограничени данни предполагат подобен ефект на ХЗТ и при жени с ниска костна плътност и/или установена остеопороза. Има доказателства, че ефектът на ХЗТ по отношение на профилактиката на фрактурите е ограничен до няколко години след прекратяване на терапията.

Употребата на ХЗТ е свързана с известни рискове, някои от които допълнително са потвърдени от последните проучвания. Има доказателства за повишен риск от карцином на гърдата и ендометриума, особено при продължителна употреба на ХЗТ и независимо от произхода на естрогена. Добавянето на гестаген (комбинирана ХЗТ) допълнително повишава риска от карцином на гърдата и намалява риска от ендометриален карцином.

Употребата на ХЗТ е свързана с повишен риск от развитие на тромбоем-



Д-р Б. Борисов
Директор на
Изпълнителна агенция
по лекарствата

Уважаеми читатели на „Нежелани лекарствени реакции“ и „Лекарствен бюлетин“,

Скъпи колеги,

През 2003г. ИАЛ премина през много предизвикателства и преодоля редица изпитания. Преживяхме трудности, които понякога спираха дъха, и мигове на заслужена радост.

Годината започна с необходимостта от ефективно спиране на български производствени мощности в резултат на забавени, отлагани или симулирани реформи. Няколко месеца по-късно бяха въведени в експлоатация шест нови или неузнаваемо реконструирани производства, с вложени в тях инвестиции за десетки милиони, със съвременно оборудване, с въведени системи за управление на качеството, някои дори със сателитен контрол.

Агенцията ни премина през няколко международни инспекции и защитихме честта на България във всяка една от тях. Продължихме и затвърдихме завоюваната възможност българинът да получава достъп до съвременните постижения на биотехнологията и фармацията едновременно с гражданите от Европейската общност - 60% от всички световни нововъведения в лекарствено-развойната дейност през 2003г. получиха разрешение за употреба в нашата страна. Това не стана за сметка на достъпа до генерични алтернативи. Напротив, броят на генеричните лекарствени продукти, отговарящи на съвременните регулаторни критерии нараства.

Преди пълноправното членство на България в Европейския съюз, получихме мандат до всички Работни групи и комитети на Европейската агенция по лекарствата /ЕМЕА/. Сбъдна се една мечта. Получихме едно признание за България, за всички Вас.

Като приоритет за 2004 г. за Изпълнителната агенция по лекарствата ще бъде работата върху по-нататъшното развитие и популяризиране на системата за мониториране на нежелани лекарствени реакции. Наша цел е изграждане на най-съвременна pharmacovigilance система в България едновременно с непрекъснато обучение на студенти, общопрактикуващи лекари и специалисти по актуалните методи за наблюдаване на нежелани лекарствени реакции при правилна употреба на лекарствата. В недалечно бъдеще се надявам да въведем в страната ни работеща система за анализ на т.нар. „medication errors“. Вероятно това ще започне с отделни медицински специалности.

Акцент в работата ни остава усъвършенстване на информационната и издателската дейност на агенцията. Към издаваните до момента безплатно книжни и електронни бюлетини през 2004 г. ще започнем работа по създаване на дългоочаквания „Национален годишен справочник на разрешените за употреба лекарствени продукти“, съдържащ и одобрените кратки характеристики. Ще продължим да предоставяме актуална лекарствена информация и през Интернет страницата на ИАЛ.

Всичко това правим за вас, но не можем без вашите препоръки, забележки или критика, както и без сътрудничеството с всеки един лекар или фармацевт. Не бихме могли да създадем работещи и практически полезни източници на информация без вашата подкрепа и практически съвети.

Пожелавам на вас, вашите семейства и не на последно място на пациентите Весела Коледа, Щастлива, здрава и плодотворна 2004 г.

Искрено Ваш!

болнични заболявания - венозна тромбоемболия, особено през първата година на употреба. В допълнение на това, за разлика от предишни данни, актуалните доказателства показват, че употребата на комбинирана ХЗТ не намалява риска от сърдечно-съдови заболявания. Вече има някои доказателства за повишен риск от остър инфаркт на миокарда през първата година от употребата на комбинирана ХЗТ, като данните за естроген-заместителна терапия още се очакват. Има известни данни и за връзка на приложението на ХЗТ с риск от инсулт, особено при жени с хипертония. Последните анализи показват, че няма данни за благоприятен ефект на комбинираната ХЗТ върху познатите функции и има известни доказателства за повишен риск от геморгия след употребата на комбинирана ХЗТ.

Предвид факта, че най-силните доказателства за ефективност са за краткотрайна терапия (повлияване на климактерична симптоматика), докато за дълготрайната употреба (необходима за профилактика на остеопороза) тежестта на рисковете е по-голяма, се стигна до решението ХЗТ да не се препоръчва като средство на първи избор за профилактика на остеопороза. За пациентки, които имат противопоказания или не се повлияват от други продукти за профилактика на остеопороза, ХЗТ може да се прилага, при внимателно проследяване за възникване на нежелани реакции и съобразяване на рисковите фактори.

В страните от ЕС ограничаването на показанията за употреба на ХЗТ се извърши с процедура за спешни мерки за безопасност. Изпълнителната агенция по лекарствата също изиска от притежателите на разрешение за употреба на продукти за ХЗТ да актуализират лекарствената информация и да уведомят предписващите лекари за промените в показанията и препоръките за употреба.

Ref.:

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women - The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289 (24):3243-3253.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Post-

menopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 289 (20): 2651-2662

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study: a Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 289 (20): 2663-2672.

Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet 2003; 362:419-27.

CASODEX 150 MG НЕ Е ПОКАЗАН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЛОКАЛИЗИРАН КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

Casodex 150 mg (bicalutamide) е разрешен за употреба от май 2003 г. за лечение на локално авансирал рак на простатата, самостоятелно или като адювантно лечение към радикална простатектомия или лъчетерапия, както и при пациенти, при които оперативна кастрация или друга интервенция е неподходяща.

Към момента на издаване на разрешение за употреба, при наличието на много обещаващи предварителни данни от клиничните проучвания, е разрешено и приложение при болни с локализиран карцином на простатата, без данни за локално авансиране (T1-T2, N0 или Nx, M0). Данните за преживяемост, към момента на издаването на разрешение за употреба, още не са финализирани. Показанието е одобрено въз основа на положителни резултати за удължаване на времето до прогресия на заболяването.

Получените в последствие данни за преживяемостта на пациенти с ранен карцином на простатата, при които приетото поведение е внимателно проследяване без терапевтична интервенция, показват тенденция към повишен брой смъртни изходи при пациентите, приемали Casodex 150 mg в сравнение с пациенти, приемали плацебо. Междинен анализ на резултатите от клинично проучване при проследяване средно за 5 години показва 196 (25.2%) смъртни изхода в Casodex 150 mg групата срещу 174 (20.5%) в плацебо групата - коефициент на риск 1.23. Тенденцията за повишена смъртност е най-силна при пациенти с локализирано заболяване и малък риск от прогресия на заболяването.

Предвид тези нови данни се приема, че съотношението между ползата и риска при употребата на

Casodex 150 mg при *локализиран* карцином на простатата е *неблагоприятно*. Съответно Casodex 150 mg не трябва да се използва за лечение на тези болни.

При пациенти с *локално авансирал* карцином на простатата, като неoadювантна терапия или самостоятелно или като адювантно лечение към радикална простатектомия или лъчетерапия, съотношението между ползата и риска при употребата на Casodex 150 mg остава *благоприятно*. За някои от пациентите с локално авансирал карцином, които са с малък риск от прогресия на заболяването и получават хирургично лечение или радиотерапия, приложението на Casodex 150 mg може да не е подходящо за начална терапия.

Притежателят на разрешение за употреба на Casodex 150 mg Astra Zeneca UK Ltd. стартира съответната процедура за промяна на разрешението за употреба за отпадане на показанието локализиран карцином на простатата и актуализация на лекарствената информация в съответствие с новите данни.

Тази информация *не променя* съотношението риск/полза за другите разрешени показания на продуктите, съдържащи bicalutamide:

- Casodex 150 mg за лечение на локално авансирал, неметастазирал рак на простатата, когато оперативна кастрация или друга терапевтична интервенция не е подходяща.
- Casodex 50 mg при напреднал карцином на простатата в комбинация с фармакологична или оперативна кастрация.

Лекарите, предписали Casodex 150 mg за лечение на локализиран карцином на простатата, трябва да ревизират терапията при първа възможност и приложението на Casodex 150 mg да се преустанови. Пациентите, поучаващи Casodex за други показания, трябва да бъдат консултирани за значението на тази нова информация за тяхното лечение.

Ref.: www.mhra.gov.uk; www.hc-sc.gc.ca

SUMATRIPTAN - АКТИВИРАНЕ НА БОЛКА

Sumatriptan е селективен 5-HT₁ антагонист, показан за лечение на мигренозни пристъпи с или без аура. Според изследователи от Нова

Зеландия и Холандия, употребата на sumatriptan може да доведе до засилване на болка, свързана с предшествващи възпалителни процеси или травма.

Sumatriptan е бил обект на активно постмаркетингово проследяване на безопасността в продължение на 8 години чрез системата за интензивно мониториране на Нова Зеландия. Използвани са и данни от системата за спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции на Холандския център за лекарствена безопасност Lareb.

При проучваната в Нова Зеландия група от 14 951 пациенти са съобщени общо 3978 нежелани събития, сред които и 9 случая на активизиране на болка в местата на предшествващи наранявания. Други 4 случая са идентифицирани чрез системата за спонтанни съобщения в Холандия (от общо 162 спонтанни съобщения, касаещи 237 нежелани реакции при употребата на sumatriptan). При всички освен един случай, нежеланите събития са наблюдавани в периода до 4 седмици от травмата, като при 11 от тях лекарството е прилагано подкожно. При 6 пациенти оплакванията са наблюдавани и при повторно приложение на sumatriptan.

Допълнително са съобщени 8 случая на екзацербация на болка свързана с възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, колит и др. Само в два от случаите sumatriptan е прилаган перорално.

Предложени са различни механизми за причините за реактивиране на болка при употребата на sumatriptan. Предполага се, че той повлиява фармакологичното действие на 5-HT като медиатор на болка в места с възпаление и трансмисия на болковата сетивност на ниво гръбначен мозък.

Ref.: Coulter DM, Passier JLM (Anneke), Clark DWJ, van Puijenbroek EP. Activation of pain by sumatriptan. Headache 43: 994-998, No. 9, Oct 2003

СИНДРОМ НА ЛЕКАРСТВЕНА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ

Синдромът на лекарствена свръхчувствителност, наричан още лекарствено обусловена реакция с еозинофилия и системни симптоми, е тежка проява на идиосинкразия. Харак-

теризира се с треска, обриви, засягане на вътрешните органи (хепатит, миокардит, нефрит или пневмонит) и може да се появи от 1 до 8 седмици след прием на лекарството.

Треската обичайно се появява най-рано и се последва от широко разпространен и продължително персистиращ папулопустилозен или еритематозен кожен обрив, който често прогресира до екسفолитивен дерматит. Тежестта на кожните прояви не винаги е в съответствие със степента на засягане на вътрешните органи, което може да протече безсимптомно или да прогресира до животозастрашаващо състояние.

Смъртността при синдрома на лекарствената свръхчувствителност е около 8 %. При повече от 30% от случаите се открива еозинофилия и атипична лимфоцитоза.

Патогенезата на синдрома на лекарствената свръхчувствителност не е достатъчно добре проучена. Възможно е в основата му да стоят дефект в детоксикацията на лекарствените метаболити, генетична предразположеност или принадлежност към групата на бавните ацетилатори. Подозира се и ролята на съпътстваща вирусна инфекция, по-специално реактивиране на човешкия херпес вирус 6 (HHV6).

Голямото разнообразие в проявите на синдрома на лекарствената свръхчувствителност затруднява диагностицирането му и определяне на лекарството, което го причинява, особено в случаите, когато се проявява до 8 седмици след началото на лечението. Поставянето на диагнозата се основава на наличието на триадата треска, обрив, прояви от страна на вътрешните органи и се подкрепя от еозинофилия-

та и промени в чернодробните тестове. Лечението се състои в незабавно преустановяване на приложението на всички подозираны лекарства и последващо симптоматично лечение. Пациенти със синдром на лекарствената свръхчувствителност не трябва да приемат повече лекарствения продукт, който го е причинил. При по-тежки прояви като екسفолитивен дерматит, пневмонит и/или хепатит, се прилагат системни кортикостероиди за няколко седмици. При спиране на лечението с кортикостероиди по-рано е възможно симптомите да се появят отново. Ефектът от приложението на кортикостероиди не е изяснен, тъй като не са провеждани контролирани клинични изпитвания.

Лекарствата, които най-често причиняват синдром на лекарствената свръхчувствителност са алопуринол, антиконвулсанти (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) и сулфонамиди. Честотата на синдрома при пациенти, лекувани с антиконвулсанти, се изчислява на 1 случай на 10 000 пациенти. За лекарствата със сходна структура, напр. някои антиконвулсанти, НСПВС и др., се наблюдава кръстосана свръхчувствителност. Тъй като се подозира и генетична предиспозиция, роднините до първо коляно на пациенти със синдрома на лекарствената свръхчувствителност са с по-голям риск от реакции на свръхчувствителност към същите лекарства.

До 30% от спонтанните съобщения за нежелани реакции, получени в ИАЛ, се отнасят за реакции на свръхчувствителност. В най-голям процент (до 60%) се съобщава за кожни реакции, предимно свързани с употребата на антибактериални средства (47%) и аналгетици/анти-

пиретици (9%). Съобщени са и единични случаи на тежки кожни реакции и системни прояви, свързани с употребата на аналгетици, НСПВС, антибактериални средства.

Прогнозата при синдрома на лекарствената свръхчувствителност зависи много от ранното му диагностициране, своевременното определяне на етиологичния фактор и прекратяването на употребата на съответното лекарство. Разнообразието в клинична характеристика на синдрома затрудняват поставянето на диагноза. Когато лекарите наблюдават подобни кожни реакции е необходимо да изострят вниманието си за наличие на висока температура и прояви от страна на вътрешните органи и да препоръчат съответните лабораторни изследвания, което ще ги насочи към правилна диагноза и поведение при това понякога животозастрашаващо състояние.

Идентифицирането и характеризирането на нежеланите реакции при употребата на лекарствени продукти след разрешението за употреба е невъзможно без активното участие на медицинските специалисти с подаването на спонтанни съобщения до центъра по лекарствена безопасност в ИАЛ.

Напомняме ви да съобщавате за всички подозираны нежелани реакции при употребата на лекарства, като изпратите жълтата карта, която вече може да се попълва и директно on-line на интернет-страницата на ИАЛ - www.bda.bg / Лекарствена безопасност / Система за наблюдение на лекарствената безопасност, при посочване на жълтата карта.

Ref.: Rademaker M, Maling T, Drug Hypersensitivity Syndrome, Prescriber Update November 2003; 24(2):22-23.

Нежелани лекарствени реакции

Тримесечно издание на Центъра за лекарствена безопасност към ИАЛ при МЗ.

Разпространява се безплатно.

Главен редактор: ст.н.с. II ст. г-р Сн. Михайлова, к.м.н.

Редакционна колегия: г-р Д. Енчева, маг. фарм. З. Чернева, г-р К. Кънева, г-р Л. Николова

Консултант на броя: доц. Елисавета Кръстева

Техническо изпълнение и печат - „Екип плюс“ ООД

За контакти: 1504 София, бул. „Янко Сакъзов“ № 26

Тел. 944 23 68, 944 69 99 356; Факс 943 44 87

E-mail: pharmacovig@bda.bg

ISSN 1310-5779