

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. IX, брой 1, 2004

АНТИПСИХОТИЧНИ СРЕДСТВА - МОЗЪЧНО-СЪДОВИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ И ПОВИШЕНА СМЪРТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ С ДЕМЕНЦИЯ

Антипсихотични средства - мозъчно-съдови нежелани реакции и повишена смъртност при пациенти в напреднала възраст с деменция

Деменцията в напреднала възраст често се съпровожда от симптоми на психоза или поведенчески нарушения. Въпреки, че в повечето страни атипичните антипсихотици не са разрешени за употреба за лечение на психози и поведенчески нарушения при деменция, понякога те се използват за тази цел. Провеждани са клинични проучвания, за да се оцени ефективността им при тези показания. Последните данни от тези проучвания говорят за повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при употребата на атипични антипсихотици при пациенти в напреднала възраст с деменция.

Risperidone* е най-широко проучен в това отношение. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти в напреднала възраст показва приблизително три пъти по-висок риск от инсулт при risperidone, в сравнение с плацебо (3.3% срещу 1.3%). Рискът от настъпване на мозъчно-съдови инциденти, особено при пациенти в напреднала възраст и при наличие на допълнителни предразполагащи фактори, е описан в актуалната лекарствена информация на продукта. У нас Risperidone не е разрешен за употреба за лечение на психози и поведенчески нарушения при деменция. При пациенти в напреднала възраст се препоръчва корекция на дозата и за одобрените показания на продукта - шизофрения и други психотични състояния с изразени позитивни или негативни симптоми.

ОЧНИ УВРЕЖДАНИЯ ПРИ УПОТРЕБА НА БИФОСФОНАТИ

Данните от клинични проучвания с olanzapine** също показват повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции и смъртен изход при пациенти в напреднала възраст с деменция. В плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност 6-12 седмици при пациенти в напреднала възраст (средна възраст 78г.) със свързани с деменция психози и/или поведенчески нарушения е наблюдавано двойно увеличение на честотата на смъртен изход в групата пациенти, лекувани с olanzapine в сравнение с плацебо - 3.5% срещу 1.5%. Повишената смъртност не е свързана с дозата или продължителността на приложение на olanzapine. Наличието на други предразполагащи фактори е свързано с повишен риск от смъртен изход - напреднала възраст (над 65 години), сегация, дисфагия, недохранване и дехидратация, изходното състояние на белодробната функция (наличие на пневмония с/без аспирация) или едновременната употреба на бензодиазепини. Независимо от посочените рискови фактори, честотата на смъртен изход е по-висока при пациентите приемали olanzapine в сравнение с плацебо.

В същите клинични проучвания е докладвано за мозъчно-съдови нежелани

РИСКОВЕ ПРИ УПОТРЕБА НА АЛТЕРНАТИВНИ ЛЕКАРСТВА ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАК

* Risperidone се съдържа в разрешените за употреба в България продукти с търговско име Rispolept (tabl.film 1mg, tabl.film 2mg, tabl.film 3mg, tabl.film 4mg, powd. inj.prolong. 25mg, 37.5mg, 50mg).

** Olanzapine се съдържа в разрешените за употреба в България продукти с търговско име Zyprexa (powd.inj.10mg, tabl.coat.2.5mg, 5 mg, 10mg, 15mg, 20mg).

събития (инсулт, преходни исхемични нарушения), включително със смъртен изход. Честотата на мозъчно-съдови нежелани събития е била три пъти по-висока при пациентите, лекувани с olanzapine в сравнение с плацебо - 1.3% срещу 0.4%. Всички пациенти с мозъчно-съдови нежелани събития са били с изходни рискови фактори. Специфичните рискови фактори за настъпване на мозъчно-съдови нежелани събития в групата с olanzapine са възраст над 75 години и съдова/смесена деменция. Установена е значима връзка между повишения риск от мозъчно-съдови нежелани събития и наличието на съдова деменция като основно заболяване. Ефективността на olanzapine не е установена в тези клинични проучвания.

Оценката на тези данни се извършва и интерпретира в един по-широк контекст по отношение на цялостната употреба на атипични антипсихотици при пациенти с деменция.

Наличните към момента данни от клинични изпитвания за quetiapine*** не са достатъчни, за да се изключи подобен риск от мозъчно-съдови нежелани събития. Конкретни препоръки за приложението на quetiapine не могат да бъдат направени до събиране на допълнителна информация.

Известно е, че в клиничната практика се прилагат невролептици при пациенти с деменция, които имат психотични симптоми или поведенчески нарушения. Към момента няма достатъчно данни за да се потвърди каквато и да било разлика в степента на риска от смъртен изход или мозъчно-съдови инциденти между атипичните невролептици (включително olanzapine, quetiapine, risperidone) или между атипичните и конвенционалните невролептици. Лекарите трябва да имат предвид, че рисковете, идентифицирани за olanzapine и risperidone, не могат да бъдат изключени за други атипични или конвенционални невролептици.

Предвид сериозността на новите данни привличаме вниманието на

*** Quetiapine се съдържа в разрешените за употреба в България продукти с търговско име Seroquel (tabl. film 25mg, tabl.film 100mg, tabl.film 200mg)

преписващите лекари към следните препоръки за безопасна употреба на атипични антипсихотици:

- Olanzapine и risperidone не са показани за лечение на пациенти с психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция.
- Поради новоидентифицираните рискове, терапията на пациенти, които в момента приемат тези лекарства за психоза или поведенчески нарушения, свързани с деменция трябва да се преоцени.
- Рискът от мозъчно-съдови нежелани реакции трябва да се оценява внимателно за всички пациенти с известни рискови фактори (анамнеза за мозъчно-съдови инциденти, преходни исхемични нарушения, хипертония, тютюнопушене), независимо от възрастта и показанията за приложение на антипсихотици.

Ref.: EMEA Public Statement on the safety of Olanzapine (Zyprexa/Zyprexa Velotab) - Cerebrovascular adverse events and increased mortality in elderly patients with dementia, www.emea.eu.int

MHRA Press Release - Atypical antipsychotic drugs and stroke, www.mhra.gov.uk

Очни увреждания при употреба на бифосфонати

Бифосфонатите имат широка употреба в лечението и профилактиката на остеопороза, като се използват още при болест на Paget, хиперкалциемия при малигнени заболявания и метастази. Разрешени за употреба в България са продукти съдържащи alendronic acid, clodronic acid, risedronic acid, zoledronic acid и ibandronic acid.

Най-честите нежелани реакции на бифосфонатите засягат гастроинтестиналната система - гадене, диспепсия, коремна болка, езофагеални нарушения, както и мускулно-скелетната система - артралгия и миалгия.

Докладвани са случаи на очни нарушения при употреба на бифосфонати, някои от които сериозни. Получавани са спонтанни съобщения включително за увеити, ирити, склерит/еписклерит, очни кръвоизливи, оптичен неврит, дефекти на зрителното поле и единични съобщения за скотоми, глаукома, слепота

и макулна дегенерация. Тези съобщения са свързани с приложението на alendronate, ramidronate, risedronate и zoledronic acid.

Особен интерес представляват серия от съобщения, получени от центъра по лекарствена безопасност в Австралия. Получени са 28 съобщения, описващи възпалителни реакции като увеити, ирити, склерити, еписклерити и оптичен неврит при употреба на бифосфонати. Началото на нежеланата реакция в тази серия от съобщения варира от 2 дни до 3 години след началото на приложението на лекарствения продукт, като средното време е 3 седмици. Повечето от съобщенията са описвали жени в напреданала възраст (средно 63 години), което се очаква предвид показанията за приложение на продуктите. В 21 от съобщенията е представена информация за изхода от нежеланата реакция, като в 15 от тях пациентите са се възстановили към момента на подаване на съобщението. Четири от групите 6 пациенти са били в процес на възстановяване, като при един от пациентите се е наложило извършването на трабекулектомия.

Възпалителни очни реакции са докладвани в литературата само във връзка с alendronate, ramidronate, risedronate и zoledronic acid. Рискът изглежда по-голям при употреба на бифосфонати, които се прилагат венозно, като ramidronate и zoledronic acid, но различният брой съобщения може да е свързан и с различната степен на употреба. По-слаби реакции като замъгляване или абнормно зрение или конюнктивити са докладвани и във връзка с etidronate, clodronate and tiludronate.

В центъра по лекарствена безопасност на ИАПЛ има постъпили 8 съобщения за нежелани реакции при употребата на бифосфонати, като са описани реакции главно от страна на гастроинтестиналния тракт (подуване на корема, гадене, коремна болка, обостряне на стомашна язва, диспепсия, анорексия) и мускулно-скелетната система (мускулна болка, скелетна болка, болка в крайник). Няма получени съобщения за очни реакции при употребата на бифосфонати в България.

Възпалителни очни увреждания са рядко възникващи нежелани реакции, наблюдавани при употребата на всички бифосфонати. Белезите на очно възпаление може да са болка в око, зачервяване, абнормно зрение и фотофобия. Въпреки че очно възпаление може да възниква рядко във връзка с употребата на бифосфонати, предписващите лекари трябва да имат предвид възможността появата на тези симптоми да е белег на развиваща се нежелана реакция. Препоръчва се следното поведение при развитие на очни увреждания при употреба на бифосфонати:

- Пациентите, които развият зазуба на зрение или болка в око, да се консултират с офталмолог;
- Развитието на неспецифичен конюнктивит рядко налага специално лечение и обикновено конюнктивитите са с по-малка интензивност при последващо излагане на бифосфонати;
- Възможно е развитието на повече от една очна реакция - напр. еписклерит с увеит. В някои случаи може да се наложи прекратяване на употребата на бифосфонати до преминаване на очното възпаление;
- Приложението на бифосфонати трябва да бъде преустановено при развитие на склерит, дори и при назначаване на пълна терапия за нежеланата реакция.

Ref.: *Canadian Adverse Reaction Newsletter*, Volume 13 - Issue 4 - October 2003
 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. *Bisphosphonates and ocular inflammation*. *N Engl J Med* 2003;348:1187-8.
 Uppsala Monitoring Centre.
Bisphosphonates and ocular side effects. *WHO Signal* 2003;Dec:15-22.
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Volume 23, Number 2, April 2004

Рискове при употреба на алтернативни лекарства при пациенти с рак

Центърът по лекарствена безопасност към ИАП многократно е информирал медицинските специалисти за рисковете, свързани с употребата на „алтернативни лекарства“. Особено широко разпространени са те сред пациентите с хронични, например онкологични заболявания. Наред със специфичните нежелани реакции и потенциални взаимодействия с конвенционални лекарствени продукти, употребата им като заместител на традиционните терапевтични методи е свързана и с допълнителен риск от забавяне на адекватното лечение и възможността за настъпване на ремисия или траен лечебен ефект. Нежеланието на голямата част от пациентите (до 72%) да информират лекуващия си лекар за прилаганите алтернативни лекарства е още една причина отново да насочим вниманието ви върху ползата и вредата от използваните терапевтични алтернативи и по-специално при болни с онкологични заболявания.

Употребата на допълнителни (успоредно с конвенционалните) и алтернативни лекарства е добре документирана. Някои от допълнителните лекарства с достатъчно данни за ефективност и безопасност са интегрирани като адювантни средства в комплексната терапия на редица заболявания с цел повлияване на отделни симптоми и подобряване на общото състояние на пациентите. За разлика от тях промотираните като заместител на конвенционалното лечение алтернативни лекарства или не са проучва-

ни или са доказано неефективни. Повечето от тях обаче са и биологично активни, потенциално вредни и най-често твърде скъпи за пациентите. Въпреки това данните от редица проучвания показват, че тяхната употреба е широко разпространена и варира между 7% и 64%, а според най-нови данни дори до 70%-80% от онкологично болните.

За установяване на параметрите на употреба на допълнителни и алтернативни лекарства и определяне на потенциалния риск от сериозни нежелани реакции и взаимодействия е проведено проучване на пациенти с онкологични заболявания, обхванати в извънболничен диспансер. В проучването са се включили 318 пациенти, като 164 (51,6%) от тях са приемали растителни продукти или добавки към храната. Проследена е употребата на общо 133 комбинации от различни субстанции. От всички 164 пациенти 9,8% са приемали хомеопатични средства; 10,4% са приемали само растителни продукти, 42,1% - само добавки към храната и 47,6% - комбинация от двата вида продукти. Най-популярни сред тях са били: ехинацея, масло от растението нощна свещ, гинко билоба и един вид млечка, витамини А, Е и С, бета-каротен, селен, коензим Q10. Половината от пациентите са прилагали алтернативното лечение с неспецифична цел за „укрепване на здравето“ или „борба с рака“, други са се осланяли на претенциите за детоксикаращи, имуностимулиращи или недоказани антиканцерогенни свойства на продуктите, а 53 от тях (32,3%) не са били напълно сигурни в целта на лечението.

ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА

Име

Специалност

Адрес / нов адрес

Желая да получавам „Лекарствен бюлетин“ „Нежелани лекарствени реакции“

Бих искал/а да прочета повече информация за:

Прилаганите комбинации от добавки към храната и алтернативни лекарства са проучвани за потенциален риск от нежелани реакции и взаимодействия по библиографски данни от участващия в проучването екип от фармацевти. При идентифициране на такива комбинации фармацевтите са информирали пациентите, онколозите и личните лекари за потенциалните рискове. Такъв сигнал от фармацевт са получили 20 болни (12,2%). Повечето от тях са били свързани с приема на ехинацея и потенциални взаимодействия с прилаганите едновременно кортикостероиди и моноклонални антитела при пациенти с лимфома. Препоръки са давани и за употребата на масло от черен гроб на риба, нощна свещ, гинко билоба, чесън, поради съдържащите се в тях кумаринови съставки и потенциалния риск от взаимодействия с други лекарства (кумаринови производни, хепарин, ацетилсалицилова киселина и други НСПВС). Резултатите показват също така, че една част (11%) от пациентите са приемали добавки към храната (витамины и микроелементи) в дози над препоръчаните.

Според проучването само 46,3% от потребителите са дискутирали употребата на алтернативни лекарства с лекарите, водещи основното им лечение, като 82,9% от тях са дали положителен или неутрален отговор.

Изследователите предполагат, че това е първото проучване, при което се прави опит за предварително определяне и предотвратяване на потенциалните рискове от неже-

лани реакции и взаимодействия между алтернативни и конвенционални лекарствени продукти. Не е известно как тези потенциални рискове биха могли да се трансформират в действителни нежелани събития. Проучването обаче потвърждава широките мащаби на самолечението с алтернативни лекарства при онкологично болните и високия потенциал за сериозни рискове свързани с тяхната употреба. Този потенциал остава висок въпреки обсъждането на алтернативното лечение с лекуващия лекар от голяма част от пациентите. Като вероятни причини за това изследователите изтъкват недостатъчно време или познания в тази област, които биха позволили на лекарите да се справят с големия брой потенциални рискове от нежелани реакции или взаимодействия на алтернативните лекарства. Пациентите също са недостатъчно информирани за рискове на подобни методи на лечение.

Като цяло билковите продукти могат да доведат до взаимодействия с конвенционалните онкологични продукти, сензибилизация на кожата към лъчево увреждане, резки промени в кръвното налягане и взаимодействия с анестетиците по време на хирургична интервенция. Рискът от взаимодействия между билкови и лекарствени продукти изглежда е най-висок при пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания. Допълнително някои проучвания вече поставят въпроса за възможността и антиоксидантите да взаимодействат с лъчетерапията или химиотерапевтичния режим.

Установяването на нежелани реакции при употребата на алтернативни продукти е затруднено от редица фактори. Много от продуктите за алтернативна медицина съдържат две или повече билкови и/или минерални съставки, като всички те трябва да се имат предвид при разглеждането на възможностите за нежелани реакции или взаимодействия. В продуктите може да са включени различни видове билки от един и същи клас или различни части от растенията, с вариращи концентрации на активни вещества. Освен това пациентите често не споделят с лекуващия си лекар употребата на алтернативни продукти и може да не съобщят за настъпилите нежелани реакции. Лекарите трябва активно да потърсят информация за употребата на подобни продукти от своите пациенти, да отбелязват това в тяхната документация и да уведомяват пациентите за потенциалните рискове и мерките за безопасност при комбинираното приложение на алтернативни лекарства. Не по-малко важна е и ролята на фармацевта в този процес, както показват резултатите от проучването. При подозрение за нежелани реакции или лекарствени взаимодействия на билкови продукти, изпращайте вашите съобщения до центъра по лекарствена безопасност на ИАЛ.

*Ref: Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, et al. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. British Journal of Cancer 90: 408-413, 2004
Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 14, Issue 1, January 2004
Cassileth, B.R., Deng G. Complementary and alternative therapies for cancer. The Oncologist, Vol.9, No1 80-89*

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

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