

Primer 1 – PROPILTIOURACIL, AGRANULOCITOZA

Pacijentkinji staroj 35 godina, telesne težine 58 kg, primenjivan je propiltiouracil (PTU) u terapiji hipertireoze. Kako je navedeno u prijavi NRL, pacijentkinja je PTU primala od 1995. godine uz povremene prekide u trajanju od 6 meseci. Pacijentkinja je PTU primala tokom mesec dana u dozi od 100 mg četiri puta dnevno, per os, nakon čega dolazi do ispoljavanja bolnih ulceracija na sluznici usne duplje, visoke febrilnosti, laboratorijski potvrđene leukopenije sa agranulocitozom. Citološki nalaz dobijen aspiracionom punkcijom kostne srži potvrdio je postojanje toksičnog oštećenja granulocitne loze. U prijavi neželjene reakcije navedeno je da je pacijentkinja bila hospitalizovana i životno ugrožena, ali i da je obustava primene leka dovela do oporavka pacijentkinje. Od istovremeno primenjivane terapije naveden je propranolol.

PROCENA SLUČAJA

Polazeći od podataka iznetih u Sažetku karakteristika leka (SPC), odnosno Uputstvu za pacijenta (PIL), relevantne medicinske literature kao i kriterijuma za procenu ozbiljnosti neželjene reakcije na lek (NRL), može se zaključiti da je reč o **očekivanoj, ozbiljnoj NRL** koja je imala životno-ugrožavajući karakter i zahtevala hospitalizaciju pacijentkinje.

Neželjene reakcije pri primeni propiltiouracila se sa najvećom učestalošću javljaju tokom prvih osam nedelja od započinjanja terapije ovim lekom.

Opisani simptomi koje je pacijentkinja iskusila (ulceracije na sluznici usne duplje, visoka febrilnost, leukopenija sa agranulocitozom, citološki potvrđeno toksično oštećenje granulocitne loze) su poznate manifestacije toksičnih efekata primene antitireoidnih lekova. Toksični efekat propiltiouracila (depresija kosne srži, leukopenija, agranulocitoza) prepoznaje se pojavom ulceracija u usnoj duplji, malaksalošću, febrilnošću. Ispoljavanje ovih simptoma (klinički i laboratorijski znaci neutropenije) zahteva hitnu obustavu terapije. U skladu sa preporukama, terapija je obustavljena kod pacijentkinje pri ispoljavanju opisanih simptoma, što je rezultovalo njihovim povlačenjem i što ukazuje na povezanost primene suspektnog leka i ispoljavanja prijavljenih neželjenih reakcija.

Na osnovu raspoloživih podataka i primenom odgovarajuće metodologije (smernice Svetske zdravstvene organizacije – SZO), uzročno-posledični odnos između primene propiltiouracila i ispoljavanja neželjenih reakcija procenjen je **verovatnim (probable)**.

Primer 2 – PRAVASTATIN, HEPATOTOKSIČNOST

Pacijentu muškog pola starosti 59 godina, telesne težine 87 kg je u terapiji akutnog infarkta miokarda primenjivan pravastatin (20mg uveče, per os), fenofibrat (160mg), aspirin (100mg) i klopidogrel (75mg). Pacijent je 08. 07. 2009. godine postao subfebrilan i laboratorijskim analizama uočen je porast vrednosti transaminaza (SGOT 150 i SGPT 198). Izveštač je u prijavi neželjene reakcije naveo pravastatin kao suspektan lek. Pravastatin je primenjivan od 02. 07. 2009. godine do 09. 07. 2009. godine kada je obustavljen. Ispoljena neželjena reakcija je zahtevala uključivanje hospitalizacije pacijenta.

Takođe, u prijavi neželjene reakcije navedeno je da je nepoznato da li su reakcije prestale po obustavi leka i da li su se pojavile posle ponovnog uvođenja leka u terapiju.

PROCENA SLUČAJA

Polazeći od podataka iznetih u Sažetku karakteristika leka (SPC), odnosno Uputstvu za pacijenta (PIL), relevantne medicinske literature, kao i kriterijuma za procenu ozbiljnosti neželjene reakcije na lek (NRL), može se zaključiti da je ispoljena neželjena reakcija (porast vrednosti transaminaza) **očekivana** neželjena reakcija **ozbiljnog karaktera** koja je zahtevala uključivanje hospitalizacije.

Kod pacijenta starosti 59 godina šest dana nakon primene leka pravastatin dolazi do porasta vrednosti transaminaza i subfebrilnosti. Na osnovu podataka navedenih u SPC-u, primena pravastatina kao i drugih hipolipemika može dovesti do umerenog porasta vrednosti transaminaza. U većini slučajeva vrednosti transaminaza se normalizuju bez potrebe obustave terapije. Posebnu pažnju zahtevaju pacijenti kod kojih je porast vrednosti aspartataminotransferaze (AST) i alaninaminotransferaze (ALT) 3 puta veći u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti (kao u prijavljenom slučaju) i ukoliko perzistira. Takođe, posebna pažnja je potrebna ukoliko se pravastatin primenjuje pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre ili alkoholnom intoksikacijom. U prijavljenom slučaju pacijent je istovremeno koristio fenofibrat, aspirin i klopidogrel. Primena fenofibrata takođe može dovesti povećanja vrednosti transaminaza, dok su pri primeni klopidogrela evidentirani slučajevi hepatitisa. U SPC-u za fenofibrat, u delu koji se odnosi na posebna upozorenja i mere opreza, navedeno je da je u većini slučajeva porast vrednosti transaminaza prolazan, mali i asimptomatski. Preporučeno je da se prate vrednosti transaminaza na tri meseca tokom prvih 12 meseci terapije. Posebna pažnja je potrebna kod pacijenata kod kojih se uoči porast vrednosti, a terapiju bi trebalo obustaviti ukoliko je porast vrednosti AST i ALT veći od 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti ili 100 IU. Na osnovu ovih informacija u prijavljenom slučaju doprinos fenofibrata nastanku neželjene reakcije ne može biti isključen.

Subfebrilnost koja se ispoljila kod pacijenta je **neočekivana neželjena reakcija** pri primeni pravastatina, međutim može se ispoljiti u sklopu kliničke slike toksičnog hepatitisa. Značajno bi bilo da se nastavi sa praćenjem terapije kod drugih bolesnika i prijave eventualni slučajevi febrilnosti pri primeni ovog leka, radi boljeg sagledavanja njegovog bezbednosnog profila.

Pri istovremenoj primeni fibrata i statina pacijent se nalazi pod povećanim rizikom od nastanka mišićnih neželjenih efekata, uključujući i rabdomiolizu. Iz tih razloga istovremenu primenu pravastatina i fibrata (gemfibrozil, fenofibrat) bi trebalo izbegavati. Ukoliko je pacijentu neophodno primenjivati ovu kombinaciju lekova potrebno je pažljivo kliničko praćenje i praćenje vrednosti kreatin kinaze (CK) kako bi se rano uočio eventualni nastanak oštećenja mišićnog tkiva.

U proceni kauzaliteta između primene pravastatina i ispoljavanja prijavljenih reakcija (porast vrednosti transaminaza i subfebrilnost) primenjen je Naranjo algoritam za svaku reakciju pojedinačno i dobijen je skor 3 (za obe reakcije), što ukazuje da je uzročno-posledični odnos između primene pravastatina i ispoljenih reakcija **moгуć (possible)**.