

Гидрохлоротиазид – меланомалық емес терінің қатерлі ісігінің даму қаупі (негіздік жасушалық карцинома, жалпақ жасушалық карцинома)

Құрметті денсаулық сақтау жүйесінің мамандары!

Құрамында гидрохлоротиазид бар дәрілік заттардың тіркеу куәліктерінің ұстаушылары Еуропалық медициналық агенттікпен және ҚР ДСМ «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК келісім бойынша (бұдан әрі – «ДЗСҰО») қауіпсіздік жөніндегі ақпаратты ұсынады:

Қысқаша түйіні

- Фармакоэпидемиологиялық зерттеулердің деректері негізінде гидрохлоротиазидтің жоғары жиынтық мөлшерін қабылдаудан кейін меланомалық емес терінің қатерлі ісігінің (МЕТҚІ) жоғары даму қаупі анықталды (негіздік жасушалық және жалпақ жасушалық карцинома).
- Гидрохлортиазидті бөлек немесе басқа дәрілік препараттармен бірге қабылдайтын емделушілерге МЕТҚІ жоғарғы даму қаупі туралы, терінің бетін үнемі жаңа өскіндердің (ошақтардың) болуына тексеру қажеттілігі туралы және бар өскіндердің өзгерістері туралы хабар беру қажет. Емделушілер де дәрігерге кез-келген күдікті тері өскіндері туралы айту тиіс.
- Биопсиялық материалды гистологиялық зерттеуді қоса алғанда тері бетінің күдікті зақымдануын тексерістен өткізу қажет.
- Тері қатерлі ісігінің даму қаупін азайту үшін емделушілерге күн сәулесінің және УК-сәулелердің әсерін шектеуге кеңес беріледі, ал әсері болған жағдайда тері бетінің адекватты қорғанысын қамтамасыз ету қажет.
- Бұрын МЕТҚІ шалдыққан емделушілерге гидрохлортиазидке қарағанда басқа ем түрі қажет болуы мүмкін.

Қауіпсіздік мәселесінің сипаттамасы

Құрамында гидрохлортиазид бар дәрілік препараттар гипертензияны емдеу үшін, сондай-ақ, жүрек, бауыр және бүйрек ісінулерін және созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеу үшін кеңінен қолданылады.

Еуропалық медициналық агенттігінің Тәуекелдерді бағалау жөніндегі комитеті (PRAC EMA) әдеби басылымдардың жиынтық деректеріне, EudraVigilance жағымсыз әсерлер базасының деректеріне талдау жасады. Даниялық ұлттық онкологиялық аурулар тізілімінің деректеріне негізделген екі фармако-эпидемиологиялық зерттеуде гидрохлортиазидті қабылдау мен МЕТҚІ дамуының арасындағы жиынтық мөлшерге тәуелді өзара байланыс анықталды (негіздік жасушалық және жалпақ жасушалық карцинома).

Гидрохлортиазидтің жарыққа сезімталдық әсері МЕТҚІ дамуының мүмкін механизмі ретінде болуы мүмкін.

Бір зерттеуге [1] негіздік жасушалық карциноманың 71533 жағдайынан және жалпақ жасушалық карциноманың 8629 жағдайынан тұратын популяция, бақыланбалы топта сәйкесінше 1430833 және 172462 жағдайдан енгізілді. Гидрохлортиазидтің жоғары мөлшерін қолдану (жиынтық мөлшері ≥ 50000 мг) негіздік жасушалық карцинома үшін 1,29 тең (95% ДИ: 1,23-1,35) және жалпақ жасушалық карцинома үшін 3,98 тең (95% ДИ: 3,68-4,31) түзетілген мүмкіндіктер арақатынасымен сипатталды. Негіздік жасушалық карцинома және жалпақ жасушалық карцинома кезінде анық жиынтық мөлшер-әсер тәуелділігі байқалды. Мысалы, 50000 мг жиынтық мөлшері шамамен 11 жыл бойы күн сайын қабылданатын 12,5 мг гидрохлортиазидке сәйкес.

Басқа зерттеу [2] еріннің қатерлі ісігі (жалпақ жасушалық карцинома) мен гидрохлортиазидтің әсері арасындағы ықтимал өзара байланысты көрсетті: 633 еріннің қатерлі ісігі жағдайы бақыланбалы топтағы 63067 жағдайға сәйкес болды (тәуекелді есепке алғанда іріктеу стратегиясы қолданылды). Мөлшер-әсер жиынтық тәуелділігі 2,1 құраған мүмкіндіктердің түзетілген қатынасы арқылы көрсетілді (95% ДИ: 1,7-2,6). Көрсеткіш гидрохлортиазидтің жоғарғы мөлшерлерін (шамамен 25000 мг) қолдану кезінде 3.9 (3,0-4,9) артты және препараттың ең жоғарғы жиынтық мөлшерлерін (шамамен 100000 мг) қолданған кезде 7,7 (5,7-10,5) артты.

Меланомалық емес терінің қатерлі ісігі – сирек кездесетін ауру. Ауруға шалдығу деңгейі айтарлықтай дәрежеде тері фенотиптеріне және түрлі елдерде ауырудың әртүрлі бастапқы тәуекелдері мен түрлендіргіш көрсеткішіне әкеліп соғатын басқа факторларына байланысты. Еуропаның әртүрлі аймақтарында жалпақ жасушалық карциномамен ауырудың болжалды көрсеткіші жылына 100000 адамға 1 бастап 34 дейін жағдай шегінде бағаланады, негіздік жасушалық карциномамен ауыру көрсеткіші — жылына 100000 адамға 30 бастап 150 дейін жағдай шегінде бағаланады. Екі қарастырылған эпидемиологиялық зерттеудің нәтижелеріне сәйкес гидрохлортиазидтің жиынтық мөлшеріне байланысты жалпақ жасушалық карциномамен ауыру қаупі шамамен 4-7,7 есе, негіздік жасушалық карциномамен ауыру қаупі 1,3 есе артуы мүмкін.

Құрамында гидрохлортиазид бар дәрілік препараттарды медициналық қолдану бойынша нұсқаулыққа МЕТҚІ даму қаупі және берілген қауіпті азайту шаралары туралы ақпарат енгізілетін болады.

Жағымсыз әсерлерді жинақтау

Дәрілік препаратты тіркеуден кейінгі жағымсыз әсерлерді жинақтау маңызды рөлге ие. Ол препараттың пайда/қауіп арақатынасын бақылауды

жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің мамандары жағымсыз әсерлер туралы ұлттық есеп беру жүйесі арқылы хабарлауы тиіс.

Санофи компаниясы дәрілік заттарға барлық жағымсыз әсерлер туралы хабар берудің маңыздылығын атап көрсетеді.

Анықталған жағымсыз әсерлер туралы ақпаратты ұсыну қажет:
ДЗСҰО:

- www.ndda.kz сайтындағы портал арқылы;
- Факс арқылы: 8 (727) 273-63-80, 273-55-00;
- Электрондық пошта арқылы: pdlc@dari.kz
- Пошта арқылы: 050004, Алматы қ., Абылай хан даңғылы, 63;

Сондай-ақ, Сіз жағымсыз әсерлер туралы ақпаратты Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 187 Б мекенжайы бойынша орналасқан «Санофи – авентис Қазақстан» ЖШС ұсына аласыз.

Тел. +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

Тәулік бойы жасайтын колл-центр: +8 800 080 00 22

Электрондық пошта арқылы: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Литература:

[1] Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-681

[2] Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322–331.

Гидрохлоротиазид – риск развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы)

Уважаемые специалисты системы здравоохранения!

Держатели регистрационных удостоверений гидрохлоротиазид-содержащих лекарственных средств, по согласованию с Европейским медицинским агентством и РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан (далее – «НЦЭЛС») предоставляют информацию по безопасности:

Краткое резюме

- На основании данных фармакоэпидемиологических исследований был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы) после применения более высоких кумулятивных доз гидрохлоротиазида.
- Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными препаратами, необходимо проинформировать о повышенном риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых образований (очагов) и изменениях существующих образований. Пациенты также должны сообщать врачу о любых подозрительных кожных образованиях.
- Подозрительные поражения кожных покровов необходимо обследовать, включая гистологическое исследование биопсийного материала.
- Для снижения риска развития рака кожи, пациентам необходимо рекомендовать ограничить воздействие солнечных лучей и УФ-лучей, а в случае воздействия обеспечить адекватную защиту кожных покровов.
- У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться назначение другого вида лечения, нежели применение гидрохлоротиазида.

Описание проблемы безопасности

Лекарственные препараты, содержащие гидрохлоротиазид, широко применяются для лечения гипертензии, а также сердечного, печеночного и нефрогенного отеков и хронической сердечной недостаточности.

Комитет по оценке рисков Европейского медицинского агентства (*PRAC EMA*) провел анализ кумулятивных данных литературных публикаций, данных базы нежелательных реакций *EudraVigilance*. В двух фармако-эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлоротиазида и развитием НМРК (базальноклеточной, плоскоклеточной карциномы). Фотосенсибилизирующее

действие гидрохлортиазида, может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК.

Одно исследование [1] включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе из 1430833 и 172462 случаев, соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (кумулятивная доза ≥ 50000 мг) характеризовалась скорректированным соотношением шансов равным 1,29 (95%ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и равным 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Например, кумулятивная доза 50000 мг соответствует 12,5 мг гидрохлортиазида, принимаемому ежедневно в течение примерно 11 лет.

Другое исследование [2] показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточной карциномой) и воздействием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63067 случаям в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована посредством скорректированного отношения шансов, которое составляло 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида (около 25000 мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении наиболее высоких кумулятивных доз препарата (около 100000 мг).

Немеланомный рак кожи – это редкое заболевание. Уровень заболеваемости в значительной степени зависит от фенотипов кожи и иных факторов, ведущих к различным исходным рискам и варьирующему показателю заболеваемости в разных странах. В разных регионах Европы ориентировочный показатель заболеваемости плоскоклеточной карциномой оценивается в пределах от 1 до 34 случаев на 100000 человек в год, базальноклеточной карциномой — от 30 до 150 случаев на 100000 человек в год. Согласно результатам двух рассмотренных эпидемиологических исследований, риск заболевания плоскоклеточной карциномой может увеличиться приблизительно в 4-7,7 раза, базальноклеточной карциномой - в 1,3 раза, в зависимости от кумулятивной дозы гидрохлортиазида.

В инструкцию по медицинскому применению гидрохлортиазид-содержащих лекарственных средств будет добавлена информация о риске развития НМРК и мерах минимизации данного риска.

Репортирование нежелательных реакций

Репортирование нежелательных реакций после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет продолжить мониторинг

соотношения польза/риск препарата. Специалисты системы здравоохранения должны сообщать о нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Компания Санофи подчеркивает важность информирования обо всех нежелательных реакциях на лекарственные средства.

Информацию о выявленных нежелательных реакциях следует представлять в НЦЭЛС:

- Через портал на сайте www.ndda.kz;
- по факсу: 8 (727) 273-63-80, 273-55-00;
- по электронной почте: pdlc@dari.kz
- по почте: 050004, г. Алматы, пр. Абылай хана, 63;

Также информацию о нежелательных реакциях Вы можете предоставлять в ТОО «Санофи - авентис Казахстан», Республика Казахстан, 050013, проспект Нурсултан Назарбаев 187 Б, г. Алматы.

Тел. +7 (727) 244-50-96

Факс: +7 (727) 258-25-96

Круглосуточный колл-центр: +8 800 080 00 22

По электронной почте: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Литература:

[1] Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-681

[2] Pottgard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322–331.