

NEŽIADUCI ÚČINOK LIEKU A JEHO HODNOTENIE

Roman Hudec³, Lýdia Božeková³, Milan Kriška³, Viera Kořínková¹, Tatiana Magálová²

¹Psychiatrická klinika LF UK, FNŠP Bratislava, pobočka Staré mesto

²Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

³Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

Dôležitou súčasťou spracovania spontánných hlásení nežiaducich účinkov liekov (NÚL) v Štátnom ústave pre kontrolu liečiv je určenie príčinnej súvislosti. Začiatkom osemdesiatych rokov boli formulované najdôležitejšie body v hodnotení kauzality NÚL. Podľa Uppsala Monitoring Centre of the WHO kauzalita rozdeľuje NÚL do šiestich kategórií. Väčšina nežiaducich účinkov je zaradovaná do kategórie pravdepodobný či možný. Hodnotenie kauzality nežiaducich účinkov je nástrojom farmakovigilancie, ktorý nám pomáha stanoviť závažnosť hlásení. Tento proces je zložitý a treba si uvedomiť, že nemôže eliminovať či kvantifikovať neistotu, ale pomôže zatriediť hlásenie do určitých vopred definovaných kategórií.

Kľúčové slová: kauzalita, hodnotenie, nežiaduci účinok lieku.

EVALUATION OF ADVERSE DRUG REACTIONS

Causality assessment is the process of further evaluation of adverse drug reaction in Slovak State Institute of Drug Control. We brought different views and classifications. According to Uppsala Monitoring Centre of the WHO, causality is divided into six categories. The most reports are classified as probable, or possible. Causality assessment is a part of pharmacovigilance and help us to estimate severity of spontaneous reports. This process is difficult and we have to remember that we cannot quantify or eliminate uncertainty, but can help to type several adverse drug reactions.

Key words: causality, evaluation, adverse drug reaction.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 223–225

Riziko liečby

Každá farmakoterapia prináša so sebou aj isté riziká. Optimálny liek by okrem spoľahlivej účinnosti mal zodpovedať kritériám bezpečnosti z hľadiska toxicity, ďalej z hľadiska profilu nežiaducich účinkov ako v akútnej, tak aj dlhodobej liečbe. Vývoj nových liekov sleduje tieto ciele, avšak je všeobecne známe, že mnohé nežiaduce účinky, napr. zriedkavé alebo neočakávané, možno odhaliť až počas dlhšieho použitia lieku v bežných klinických podmienkach.

Nežiaduci účinok lieku (NÚL) je podľa klasickej WHO definície akýkoľvek neželateľný a škodlivý efekt lieku, ktorý vznikne počas klinického použitia v dávkach určených na preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií alebo po použití zdravotnej pomôcky, a ktorý je mimo očakávaných terapeutických efektov (1).

Nežiaduca udalosť je nečakaná udalosť vyskytujúca sa počas terapie liekom, ktorá ale nemusí byť nevyhnutne spôsobená liekom. Nezaraďujeme sem intoxikácie, omyly vo farmakoterapii, reakcie po podaní liekov, či použitie liekov v samovražednom úmysle (2).

Pri identifikácii nežiaducich účinkov liekov musíme v prvom rade odlíšiť zistenú reakciu od bežných príznakov ochorenia. Metodika zisťovania a identifikácie liekového rizika je zložitý a komplexný proces (3).

Dohľadom nad bezpečnosťou liečby sa zaoberá farmakovigilancia. Existujú rôzne spôsoby zberu

údajov a spontánný monitoring je jednou z možností. Ide o spontánne hlásenia lekárov o výskyte nežiaducich účinkoch liekov. Na Slovensku sa hlásenia realizujú na špeciálnych tlačivách, ktoré sú zasielané do *Centra pre nežiaduce účinky* pri Štátnom ústave na kontrolu liečiv (ŠÚKL). Hlásenie nežiaduceho účinku je povinné.

Ak chceme bezpečnejšie liečiť, musíme mať na zreteli, že práve hlásenia netypických, zriedkavých a vážnych nežiaducich účinkov sú príspevkom k pokroku. Preto pozitívne možno hodnotiť nielen rastúci počet spontánných hlásení, ale aj zväčšujúce sa spektrum hlásených reakcií.

Objav neznámeho nežiaduceho účinku v podstate zahŕňa tri hlavné fázy – generovanie signálu (latentná perióda, vznik podozrenia), posilňovanie signálu (akumulácia dát) a fáza hodnotenia (potvrdenie reakcie, vysvetlenie a kvantifikácia) (4).

Jedným z problémov pri hodnotení hlásených NÚL je určenie príčinnej súvislosti medzi liekom a danou reakciou. V tomto procese treba odpovedať na dve základné otázky:

1. Môže daný liek spôsobiť sledovanú nežiaducu reakciu?
2. Spôsobil v danom prípade, u daného pacienta, sledovaný liek skutočne nežiaducu reakciu?

Odpovede na tieto otázky navzájom súvisia a ak prvá otázka zostáva nepresvedčivo zodpovedaná, ako je to vo väčšine prípadov, ostáva aj

druhá otázka nevyriešená. Rozhodnutie o pravdepodobnosti kauzálneho vzťahu podozrivý liek/nežiaduca reakcia vyžaduje vedomosti a skúsenosti, a aj medzi expertmi často nie je jednoznačné stanovisko (5).

Bezpečnosť liečiva sa sleduje po jeho zavedení do praxe aj metodikou predkladania správ PSUR – periodický rozbor bezpečnosti lieku, pri ktorom ide o sústavné získavanie a vyhodnocovanie všetkých dostupných poznatkov o lieku, ktoré môžu ovplyvniť jeho bezpečné používanie. Smernica EP a Rady 2001/83/EC, novela 2004/27/EC, článok 104, odsek 6 upravuje zmenu periodicity predkladania PSUR na trojročný cyklus.

Metodika stanovenia kauzality a budúcnosť farmakovigilancie

Na umožnenie zatriedenia jednotlivých hlásených NÚL do kategórií podľa príčinnej súvislosti sú najdôležitejšie literárne údaje. Kauzalita sa stanovuje podľa validity publikovaných údajov a komplexnosti liekovej dokumentácie. Pri diferenciálnej diagnóze sa zhodnocuje celá paleta údajov a základným predpokladom, okrem adekvátnej liekovej informovanosti, je aj ochota komunikovať s informáciami zdrojmi (6, 7).

Farmakovigilancia je nesporne jednou z dôležitých súčastí kontroly zdravotného stavu populácie. V spontánnom hlásení sú jednotlivé údaje založené na podozrení a sú často len predbežné, nejedno-

značné a pochybné. Unáhlené závery môžu viesť k publikovaniu nevyvážených informácií, k neodôvodnenému strachu, prípadne k zníženej compliance pacienta (8, 9).

V súčasnosti existuje nadnárodný trh aj s liekmi, prichádzajú nové lieky, a to v jednotlivých krajinách v rôznych časových reláciách, a preto adekvátne informácie o liekoch sú dôležitým podkladom aj pri stanovení kauzality NÚL (10, 11).

Určenie kauzality nežiaduceho účinku

V priebehu sedemdesiatych a osemdesiatych rokov dvadsiateho storočia boli vypracované viaceré metódy na štandardizované a štruktúrované hodnotenie kauzality (12, 13). Začiatkom osemdesiatych rokov boli formulované najdôležitejšie údaje, ktoré sa berú do úvahy pri hodnotení kauzality NÚL, a to či (14):

1. bola látka podaná pred výskytom nežiaducej reakcie;
2. reakcia sa vyskytla v mieste aplikácie;
3. interval medzi podaním lieku a výskytom NÚL je kompatibilný s touto udalosťou;
4. nežiaduca reakcia nasleduje bezprostredne po aplikácii;
5. reakcia po opakovanom podaní (rechallenge) je pozitívna;
6. po prerušení podávania lieku reakcia vymizne (dechallenge);
7. je známe, že podobné reakcie vznikajú práve po tomto type liekov (skupinový efekt);
8. pôvod reakcie možno vysvetliť mechanizmom účinku daného lieku.

Podobne poznáme štandardizáciu kauzality NARANJO (tabuľka 1). Naranjove otázky smerujúce k odhadu pravdepodobnosti NÚL sú „dotazníkového štýlu“ (15).

Nakoľko nežiaduce účinky liekov vykazujú značnú heterogenitu, je problémom plne obsiahnuť celé spektrum reakcií a je potrebné rozdeliť si NÚL do niekoľkých podskupín (16):

- závislé od dávky;
- nezávislé od dávky;
- alergická reakcia typu I;
- reakcia v mieste aplikácie;
- interakcie;
- lieková závislosť;
- ireverzibilné;
- príznaky z vynechania;
- malformácia plodu;
- neklasifikované.

Máme len obmedzené možnosti na úpravu systémov na hodnotenie kauzality do podoby použiteľnej všeobecne.

Tabuľka 1. NARANJO – hodnotenie kauzality NÚL

Kritériá hodnotenia	áno	nie	nevím
1. Sú k dispozícii presvedčivé údaje o hodnotenom NÚL	+1	0	0
2. NÚL sa prejavil po podaní daného lieku	+2	-1	0
3. NÚL zmizol po prerušení aplikácie lieku alebo po terapii špecifickým antagonistom	+1	0	0
4. Opakované podanie lieku viedlo k prejavu NÚL	+2	-1	0
5. Existujú alternatívne príčiny (aby vznikol NÚL aj okrem sledovaného lieku)	-1	+2	0
6. NÚL sa prejavil aj po podaní placeba	-1	+1	0
7. V krvi, v moči, slinách, výpotkoch, v likvore sa zistili toxické hladiny daného lieku	+1	0	0
8. Prejavy NÚL sa zvyšujú zvýšením dávky (a naopak)	+1	0	0
9. Existujú údaje o danom NUL v anamnéze chorého	+1	0	0
10. Je potvrdená kauzalita NÚL inými objektívnymi metódami	+1	0	0
Kategórie kauzality:			
I. istá = 9			
II. pravdepodobná = 8–5			
III. možná = 4–1			
IV. nevylučuje sa < 1			

V snahe zjednotiť proces hodnotenia **Európska spoločnosť pre farmakovigilanciu** (*European Union Pharmacovigilance Working Party*) zaviedla systém ABO používajúci tri základné kategórie kauzality NÚL (17):

- **Kategória A** – hlásenia s príčinnou súvislosťou a dostatočnou dokumentáciou, hodnoverný, predstaviteľný a pravdepodobný vzťah;
- **Kategória B** – hlásenia s dostatočnými informáciami k akceptácii možnosti kauzálnej súvislosti, aj keď spojenie je neisté a môže byť dubiozne;
- **Kategória O** – hlásenia, pri ktorých sa z rôznych dôvodov nedá určiť kauzalita, napr. kvôli chýbajúcim či konfliktným dátam.

Od roku 1980 sa hodnotenie kauzality realizuje v národných centrách pre farmakovigilanciu na celom svete. Tieto systémy sú rozdielne a kategórie kauzality sú v jednotlivých krajinách odlišné (18, 19, 20).

Podľa Uppsala Monitoring Centre of the WHO kauzalita rozdeľuje NÚL do šiestich kategórií (4):

- **istý** – hodnoverný časový vzťah, nevysvetliteľné samotnou chorobou či iným liekom
- **pravdepodobný** – odôvodnený časový vzťah, nepravdepodobne vysvetliteľné chorobou, či iným liekom
- **možný** – odôvodnený časový vzťah, ale možné vysvetliť aj chorobou či iným liekom
- **nepravdepodobný** – nepravdepodobný časový vzťah, ale nie nemožný, hodnoverne vysvetliteľné skôr chorobou či iným liekom
- **neklasifikovaný** – abnormalita s potrebnými ďalšími údajmi na správne stanovenie
- **neklasifikovateľný** – nemožno stanoviť kauzalitu vzhľadom na nedostatočné či protichodné údaje.

Toto hodnotenie sa používa aj v Národnom centre SR. Väčšina nežiaducich účinkov je zaraďovaná do kategórie pravdepodobný či možný. Mohlo by sa zdať, že spontánny monitoring NÚL nemá význam, nakoľko výstupom je iba určitá hladina pravdepodobnosti kauzálneho vzťahu, ale dôležitá je aj registrácia nežiaduceho účinku a jeho zaradenie do zoznamu.

Záver

Hodnotenie kauzality nežiaducich účinkov je nástrojom farmakovigilancie, ktorý nám pomáha stanoviť závažnosť hlásení. Tento proces je zložitý a je potrebné si uvedomiť, že nemôže eliminovať či kvantifikovať neistotu, ale pomôže zatriediť hlásenie do určitých vopred definovaných kategórií.

Psychiatri sa zapájajú do spontánneho monitoringu NÚL stále väčším percentom, čo možno hodnotiť pozitívne, pretože oni sú často konfrontovaní so zriedkavejšími a vážnejšími nežiaducimi účinkami.

Potvrdenie spojenia medzi liekom a nežiaducim účinkom môže viesť až k stiahnutiu lieku z obehu, ako nám to dokumentujú viaceré prípady v nedávnej minulosti (napr. rofekoxib – Vioxx).

Poznanie príčiny NÚL je prvým predpokladom úspešného terapeutického zásahu. Ako povedal Cicero: *Causarum cognitio cognitionem eventorum facit.* („Poznanie príčin je poznaním výsledkov.“)

Práca bola podporená grantom
VEGA č. 1/2296/05.

Roman Hudec

Farmakologický ústav LF UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
e-mail: roman.hudec@fmed.uniba.sk

Literatúra

1. World Health Organisation: Safety of medicines. Geneva 2002. WHO/EDM/QSM/2002.2
2. Lee B, Turner WM. Food and Drug Administration's adverse drug reaction monitoring program. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35 (8): 929–932.
3. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf* 2000; 22 (6): 415–423.
4. Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG et al. Causal or Casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997; 17 (6): 374–89.
5. Venulet J. Aspects of standardization as applied to the assessment of drug-event associations. *Drug Inf J* 1984; 18: 199–200.
6. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *Br Med J* 2004; 329: 44–47.
7. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G et al. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59 (3): 308–314.
8. Edwards IR, Hungman B. The challenge of effectively communicating risk-benefit information. *Drug Saf* 1997; 17: 216–227.
9. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, et al. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf* 1999; 21: 429–447.
10. Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf*. 2002; 25 (6): 467–471.
11. Nelson RC, Palsulich B, Gogolak V. Good pharmacovigilance practices: technology enabled. *Drug Saf*. 2002; 25 (6): 407–414.
12. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247–254.
13. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA* 1979; 242: 623–631.
14. Venulet J, Berneker CG, Ciucci AG (editors). Assessing causes of adverse drug reactions. London, Academic Press 1982.
15. Garcia-Cortes M, Lucena MI, Andrade RJ et al. Is the Naranjo probability scale accurate enough to ascertain causality in drug-induced hepatotoxicity? *Ann Pharmacother*. 2004; 38 (9): 1540–1541.
16. Venulet J, Ciucci AG, Berneker CG. Updating of a method for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol* 1986; 24: 559–568.
17. Meyboom RHB, Royer RR. Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1: 87–97.
18. Olsson S. (editor): National pharmacovigilance systems. Country profiles and overview. Upssala, The Upssala Monitoring Centre 1997.
19. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF. Can Decisional Algorithms Replace Global Introspection in the Individual Causality Assessment of Spontaneously Reported ADRs? *Drug Saf*. 2006; 29 (8): 697–702.
20. Kundi M. Causality and the interpretation of epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect*. 2006; 114 (7): 969–974.