

KOMUNIKÁCIA PRI RIZIKU LIEKOV

Monika Laššánová, Roman Hudec, Martin Wawruch, Jana Tisoňová, Lýdia Božeková, Milan Kriška

Farmakologický ústav LF UK, Bratislava

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 226–227

Úvod

Centrum klinickej farmakológie pre hodnotenie liekov (CKFHL) pri Farmakologickom ústave Lekárskej fakulty UK v Bratislave usporiadalo odborný kurz s certifikáciou SACCME na tému: Komunikácie pri riziku liekov – Bezpečnosť liekov v Európe. Zorganizovanie kurzu bolo výsledkom dlhodobej spolupráce Farmakologického ústavu LF UK s autoritami zo Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) a Ministerstvom zdravotníctva SR. Vedenie Lekárskej fakulty UK taktiež podporuje tieto aktivity formou schválenia CKFHL.

Dvojdnňový kurz (23. 5.–24. 5. 2006) bol určený pre zástupcov farmaceutického priemyslu a lekárov z praxe, podieľajúcich sa na klinickom skúšaní liekov. Zvolená téma kurzu bola vysoko aktuálna, nakoľko každodenné prípady upozorňujú na potrebu komunikácie medzi výrobcom, lekárom a pacientom, pri prevencii rizika liekov.

Posledné prípady liekových tragédií a deregistrácie používaných liekov poukazujú prioritne na otvorený problém hodnotenia rizika liekov predovšetkým v rovine komunikácie medzi štátnymi regulačnými agentúrami, farmaceutickým priemyslom, zdravotníkmi a predovšetkým konzumentom liekov – pacientom.

Cieľom kurzu bolo riešenie prioritných problémov farmakovigilancie v SR s aspektom na komunikáciu medzi zodpovednými autoritami.

Odborný program

Doc. PharmDr. Jozef Sýkora, CSc., z Ministerstva zdravotníctva SR sa v úvodnom prejave venoval možnostiam zlepšenia farmakovigilancie v SR ako aj aktuálnym problémom v zdravotníctve z hľadiska rizika liekov a poliekového poškodenia.

Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., prezentoval perspektívy vo farmakovigilancii, kam zaradil komunikáciu v rámci liekového reťazca, ktorá sa v poslednej dobe zintenzívňuje. Patrí sem aj intenzifikácia používania liekov, viacliekové režimy (multidrug regime), nároky na zvyšovanie kvality farmakoterapie, ako aj zvyšovanie percepcie rizika. Medzi faktory bezpečnosti farmakoterapie patrí súčinnosť týchto jednotiek: bezpečný liek (výrobca), „bezpečný“ lekár a „bezpečný/rizikový“ pacient. Hodnotenie rizika začína monitorovaním a hodnotením kauzality (príčinny vzťah medzi liekovou expozíciou a vznikom

nežiaduceho účinku (NÚL)). Monitorovanie NÚL na národnej úrovni zahŕňa nasledovné jednotky: tvorba signálu, analýza signálu, identifikácia NÚL a akcia – varovanie, zmena používania (zníženie dávky). Na potvrdenie signálu je treba: viac než tri hlásenia prípadov s potvrdením kauzality, popísanie prípadu v literatúre (kazuistika), séria prípadov (case series), evidovanie NÚL v štandardnom zdroji informácií, pričom informácia má byť doplnená údajmi o pravdepodobnej frekvencii výskytu (najlepšie ak sa percentuálne vyjadruje v porovnaní s placebo-vou skupinou).

MUDr. Lýdia Božeková, CSc., z CKFHL uviedla WHO definíciu nežiaduceho účinku a objasnila termíny vedľajší účinok a nežiaduca udalosť. Rozdelila NÚL podľa intenzity a frekvencie. K opatreniam vyplývajúcim z monitorovania rizika liekov patrí: publikovanie varujúcich správ v odbornej tlači, vydanie metodického listu z danej problematiky, úprava informačného materiálu o NÚL, vyradenie šarže z obehu (ak je zlá kvalita) a pozastavenie alebo deregistrácia lieku.

Informačné zdroje predniesla **MUDr. Monika Laššánová** z CKFHL. Medzi takéto nezávislé zdroje na Slovensku patrí Národné toxikologické informačné centrum pri FNŠP Bratislava – Kramáre, Liekové informačné centrum na Farmakologickom ústave LFUK a asistenčná databáza LEX-SYS pre lekárov, ktorí liečia klopazínom. Hlbšie popísala prácu nezávislého Liekového informačného centra (LIC), ktoré poskytuje komplexné informácie o liekoch pre odbornú verejnosť už 9 rokov. Od roku 2002 je členom medzinárodného registra liekových centier SHPA a od roku 2004 poskytuje informácie o liekoch aj cez internetový portál www.zdravcentra.sk.

Spontánnemu monitorovaniu NÚL sa venovala **RNDr. Tatiana Magálová** (ŠÚKL). Zo zákona je povinný každý zdravotnícky pracovník hlásiť NÚL na ŠÚKL, pretože efektívnosť farmakovigilancie na lokálnej úrovni je priamo závislá na aktívnej participácii všetkých zdravotníckych pracovníkov. Ďalej Dr. Magálová uviedla počet hlásení NÚL v rokoch 1996–2005 ako aj liečivá najčastejšie spôsobujúce NÚL. Vysvetlila pojem PSUR – periodický rozbor bezpečnosti lieku – pri ktorom ide o sústavné získavanie a vyhodnocovanie všetkých dostupných poznatkov o lieku, ktoré môžu ovplyvniť jeho bezpečné používanie (v SR ho upravuje Zákon 140/1998 Z. z.

v znení neskorších predpisov). PSUR sa na ŠÚKL predkladá pravidelne, a to: prvé dva roky po registrácii každých 6 mesiacov, ďalšie tri roky každých 12 mesiacov a spoločne s každou žiadosťou o predĺženie platnosti rozhodnutia o registrácii.

Smernica EP a Rady 2001/83/EC, novela 2004/27/EC, článok 104, odsek 6 upravuje zmenu periodicity predkladania PSUR na trojročný cyklus, čo sa odrazí aj v slovenskej legislatíve. Medzi hlavné kapitoly PSUR patrí: úvod, stav registrácie vo svete, súhrn akcií liekových agentúr, zmeny v referenčných informáciách o bezpečnosti, expozícia pacientov, prezentácia individuálnych prípadov, klinické štúdie, iné informácie (najmä literárny prehľad poznatkov o účinnej látke), celkové zhodnotenie bezpečnosti – prínosy/riziká a závery. **MUDr. Ján Rajec** z CKFHL opísal kazuistiky 2 letalít, ktoré boli nahlásené na ŠÚKL v roku 2005.

Pokračoval **MUDr. Pavol Gibala, CSc.**, zo ŠÚKL, ktorý sa venoval systémom farmakovigilancie. Partnermi vo farmakovigilancii sú: držiteľ (priemysel), distribútor a farmaceut, lekár a zdravotnícki pracovníci, odborné spoločnosti, manažéri v zdravotníctve, pacienti, organizácie pacientov, štátne orgány, médiá a politici a tvorcovia legislatívy. Medzi jej metódy patrí: klinické skúšanie, surveillance, registre, follow up štúdie, case-control štúdie a kohortové štúdie. Existuje tu vzájomná spolupráca v rámci EÚ, v rámci ktorej sú vzájomne prepojené agentúry, existuje tu tzv. alert systém, urgentné a neurgentné správy, arbitráže, dôležité je používanie jednotnej terminológie – MedDRA a databanky na sieti.

MUDr. Ružena Kamenská (ŠÚKL) sa vo svojej prezentácii venovala novej Medzinárodnej lekárskej terminológii MedDRA. MedDRA je klinicky validovaná medzinárodná lekárska terminológia pre použitie regulačnými autoritami a biofarmaceutickým priemyslom. Terminológia je používaná počas kompletného regulačného procesu lieku, pred schválením a po uvedení lieku na trh. Je to unikátna terminológia z hľadiska vyhľadávania a prezentácie údajov. Uviedla odporúčania na použitie MedDRA: štandardizácia, špecifická, elektronické použitie, nepotrebnosť konverzie údajov zadaných v MedDRE, pri CCDS (Company Core Data Sheet) alebo CCSI (Company Core Safety Information), SPC. Na jej používanie treba dobrá znalosť MedDRA ako aj určité stupeň lekárskej znalosti.

Doc. MUDr. Ján Gajdošík, PhD., uviedol, že medzi metódy k dosiahnutiu pozitívnych zmien v chovaní lekárov predpisujúcich lieky, patrí: spätná väzba, edukácia, účasť lekárov pri snahe dosiahnuť zmenu, finančné zvýhodnenie, administratívne zásahy a finančná penalizácia. K auditu farmakoterapie v ambulantnej praxi patrí: systematická a kritická analýza kvality zdravotnej starostlivosti (ZS) ako aj cyklický audit – základnými predpokladmi úspechu sú: čas, dôvera, príprava – propagácia, ochota k sebahodnoteniu a ochota prijať kritiku od kolegov. Medzi výhody auditu pre lekára patrí: edukačná hodnota auditu, zvýšenie efektívnosti, zvýšenie kvality ZS, vzostup spokojnosti pacienta, spoznanie vlastného spôsobu práce ako aj vzostup radosti z práce.

Druhá časť Kurzu Komunikácie pri riziku liekov – Bezpečnosť liekov v Európe bola zameraná na špeciálne problémy v hodnotení rizika liekov. Analyzovali sa viaceré modely zamerané na jednotlivé špecifické oblasti farmakoterapie a hodnotenia rizika liekov, ako napríklad metabolický syndróm alebo farmakoterapia v psychiatrii. Vybraným klinickým oblastiam (orgánovým systémom) a farmakovigilancii, výskytu NÚL, sa budú v budúcnosti venovať samostatné moduly obdobných kurzov.

MUDr. Jana Tisoňová, PhD., z CKFHL na konkrétnej klinickej diagnóze (metabolický syndróm – MS), opísala možnosti vzniku a detekcie nežiaducich účinkov u indikovaných liekov. Osobitne sa venovala liekovým skupinám najčastejšie používaným pri diagnóze MS, ktorými sú antidiabetiká, hypolipidemiká, antihypertenzíva, antiagreganciá a anorektiká. Upozornila na možnosti poliekového poškodenie u metformínu (laktátová acidóza), tiazolidíniónov (hepatotoxicita a srdcové zlyhanie) a statínov, kde bezpečnosť a tolerancia sú podobné ako u nediabetikov, problémom je však často potreba kombinovať statíny + fibráty a z toho vyplývajúce zvýšené riziko interakcií a vzniku rhabdomyolýzy. Rešpektovanie kontraindikácií a compliance pacienta hrá kľúčovú úlohu pri minimalizácii rizík spojených s farmakoterapiou MS.

Prednáška **MUDr. Martina Wawrucha, PhD.,** z CKFHL bola venovaná veľmi aktuálnej problematike farmakogenetiky a jej vzťahu ku vzniku NÚL. Ako uviedol, u pacientov prevažujú interindividuálne nad intraindividuálnymi rozdielmi v odpovedi na liečivo, pričom odpoveď na liečivo predstavuje fenotypický znak daného jedinca, čo ovplyvňuje účinnosť, ale aj bezpečnosť farmakoterapie. Interindividuálna variabilita sa prejavuje na úrovni farmakokinetiky aj farmakodynamiky. Medzi faktory modifikujúce odpoveď na

liečivo, a teda aj podporujúce vznik NÚL patria, vonkajšie faktory, aktuálny stav organizmu a genetické faktory jedinca, ktoré určujú jeho fenotyp. Venoval sa aj polymorfizmu metabolizmu liečiv a jeho klinickým dôsledkom ako aj diagnostickým metódam. V závere prednášky uviedol uplatnenie farmakogenetiky v klinickej praxi a pri vývoji nových liečiv.

Po tejto prednáške nasledoval neformálny interaktívny seminár, v rámci ktorého sa v menších skupinách diskutovala problematika výučby farmakovigilancie ako aj klinické dôsledky NÚL.

Ďalšiu časť odborných prednášok otvorila **doc. MUDr. Viera Kořínková, CSc.,** z Psychiatrickej kliniky FNsP, ktorá sa venovala post-marketing surveillance (PMS) a jej významu pre klinickú prax. Predniesla súčasný pohľad na bezpečnosť antipsychotík (AP) a zdôraznila, ktoré NÚL je potrebné pri tejto liečbe cielene monitorovať. Z NÚL typu A sú to predovšetkým extrapyramídové prejavy, hyperprolaktinémia, zvyšovanie hmotnosti, možnosť vzniku metabolického sy. a arytmogénny efekt (predĺženie QTc). Z typu B NÚL je to maligný neuroleptický sy. a hemotoxicita. Venovala sa hláseniu NÚL psychiatrami, ktorí do roku 2003 hlásili 0,2–0,5 % všetkých NÚL na ŠÚKL, v roku 2003 to bolo 1,68 % a v roku 2004 už 2,79 % hlásení, pričom až 75 % hlásení NÚL bolo typu A na antipsychotiká. Možnosti ovplyvnenia vnímanosti psychiatrov na bezpečnosť liečby psychofarmakami vidí doc. Kořínková v edukácii (schôdze Psychofarmakologickej sekcie SPS – 1 x ročne téma bezpečnosti) a publikovaní kazuistik, prehľadných článkov, kapitol v monografiách ako aj v informovanosti formou varovných signálov, analýza NÚL a spontánnych hlásení v SR a v odborných usmerneniach na liečbu AP.

V ďalšej prezentácii **MUDr. Igor Novák, GENAS-Zentiva,** prezentoval implementáciu smernice ICH E2B v klinických štúdiách. V rámci celého sveta je potreba rýchlej a bezpečnej výmeny informácií týkajúcich sa farmakobdelosti v dôsledku zabezpečenia ochrany zdravia obyvateľstva a na to slúži práve ICH. ICH je dohoda o elektronickej výmene hlásení NÚL a komunikácia medzi EÚ, Japonskom a USA. Jej význam spočíva v tom, že regulačné authority a farmaceutické spoločnosti sú schopné vybrať hlásenia NÚL zo svojej databázy a odoslať ich elektronicke v medzinárodne akceptovanom formáte jednému alebo viacerým adresátom, kde táto informácia môže byť automaticky spracovaná a vyhodnotená. Hlásenie NÚL prebieha v definovanom formáte podľa pokynu ICH E2B, položky.xml súboru sú popísané pokynom ICH M2 a spresňované pokynmi EMEA a lokálnej RA, CIOMS hlásenie sa nazýva

neelektronickým hlásením, lebo nespĺňa podmienky uvedené vyššie. Hlásiť NÚL treba od momentu podpisania informovaného súhlasu, počas celého trvania štúdie a po ukončení štúdie počas vopred definovanej doby (obvykle 2–4 týždne, v závislosti od aktívnej substance). Popísal systém EudraVigilance ako aj históriu ICH E2B, pričom podotkol, že ostatná revízia, ICH E2B(R3), zahŕňa úpravy vyplývajúce z implementácie usmernenia v praxi v EÚ, Japonsku a USA.

PharmDr. Michaela Palágyi, GENAS-Sandoz, predniesla organizáciu farmakovigilancie z pohľadu farmaceutického priemyslu. Globálny systém farmakovigilancie zahŕňa celosvetovo zbieranie hlásení, zaistenie „line listing“ na generovanie „Annual Safety Reports“ a zhodnotenie frekvencie a závažnosti NÚL. Tento globálny systém vyžaduje 4 minimálne kritéria ako: 1. identifikovateľný pacient (iniciály, resp. meno, vek, pohlavie, kód. označenie...), 2. podozrivý produkt, 3. nežiaduca udalosť alebo fatálny následok (popis špecifických symptómov alebo diagnózy; uvádzané do Argus Safety (vystavenie účinku počas tehotenstva, predávkovanie, chyby v podávaní...) a 4. identifikovateľný zdroj podávajúci hlásenie (plné meno, kvalifikácia, názov inštitúcie).

Posledný blok kurzu otvorila prednáška **doc. Veroniky Hrkovej, CSc., (MSD),** na ktorú nadväzovala prezentácia **MUDr. Lýdie Božekovej, CSc., (CKFHL),** v ktorej zdôraznila potrebu a nutnosť úzkej komunikácie medzi výrobcom, regulátorom, lekárom a pacientom. Zdôraznila, že komunikácia medzi lekárom a regulátorom je podstatná pre optimálny výber lieku a komunikácia medzi lekárom a pacientom je zase nevyhnutná pre dobrý terapeutický výsledok. Omyly – diagnostika NÚL a zlyhanie farmakoterapie bola poslednou témou kurzu, ktorú predniesol **prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., (CKFHL).** Na záver prednášky vyjadril nádej, že kurz priniesol očakávané prínosy, a účastníci budú odchádzať s novými, aktuálnymi informáciami o farmakovigilancii a hodnotení bezpečnosti liekov. Profesor Kriška dúfa, že pri podobných odborných kurzoch sa budú zainteresované strany farmakovigilancie stretávať pravidelne, čo prispeje k preventívnemu riešeniu očakávaných problémov farmakoterapie z pohľadu farmakovigilancie.

Laššánová Monika

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