

Hodnotenie rizika liekov – vývoj terminológie

Milan Kriška

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

V rámci hlavného tématu čísla tohoto časopisu má práca informovať čitateľov o základnej terminológii poliekového poškodenia a monitorovania rizika farmakoterapie pre potreby každodennej klinickej praxi.

Kľúčové slová: nežiaduce účinky liečiv, história, terminológia, novinky.

Drug risk assessment: development of terminology

The aim of this review is to inform the readers about the development of basic terminology of adverse drug reactions, pharmacovigilance and risk monitoring for the needs of everyday clinical practice.

Key words: adverse drug reactions, history, terminology, news.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 121–125

Úvod do problému

Terapeutické rozhodnutia pri konkrétnom preskripčnom návrhu lieku má vždy predchádzať zhodnotenie jeho rizík a prínosov pre osobu pacienta, čo zároveň predstavuje základný postulát klinickej farmakológie (1, 2). Tejto disciplíny patrí kľúčová pozícia v hodnotení liekov, ale zároveň prináleží základná povinnosť pri vytváraní metodologického zázemia vrátane iniciatívy pri dynamickej premene terminológie.

Riziko terapie bolo rozpoznávané už vo staroveku a jeden z odkazov *Primum non nocere* vymedzoval limity bezpečnosti terapie. Na základe vnímania a porovnávania rizika lieku s rizikom choroby sa vždy v danom období vývoja medicíny vyvíjali kritériá bezpečnosti liekov. Napriek pokrokom v predregistračnom klinickom hodnotení liečiv (3), existuje množstvo príkladov, že o osude liekov v terapii rozhodli neočakávané správy o poliekovom poškodení zistenom až po ich používaní v komunite – rofekoxib, cerivastaín, ximelogatran, rimonabant a ďalšie. Zvýšenými požiadavkami na kvalitu farmakoterapie sa mení percepčia rizika, čo môže určovať smery farmakoterapie (4, 5).

Jednou z priorít terapie je požiadavka poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a pacientov, aby sa najskôr dosiahol intenzívnou liečbou terapeutický cieľ s akceptovateľným rizikom. Z tohto dôvodu sa:

- častejšie sa používajú kombinácie
- stúpa počet fixných kombinácií, individuálne vytvorených kombinácií, príkladom je farmakoterapia hypertenzie, chronického zlyhávania srdca, kombinácie antiinfektív apod.
- progresívne rastie podiel registrových liekov bez lekárskeho predpisu (OTC drugs), ktoré používajú pacienti-samoliečitelia. Často ich doslovne „konzumujú“ bez odbornej kontroly aj vedomia ošetrojúceho lekára

Súčasne u aktívnej časti pacientov vďaka internetu a dostupnosti kníh, často aj s kontraverznou hodnotou vzrastá ich záujem o farmakoterapiu z hľadiska jej bezpečnosti. Táto situácia môže vyústiť aj do extrémne negatívnych postojov k liekom ako sa to prejavuje pri použití vakcín nielen v SR (6).

V nových podmienkach zdravotnej starostlivosti sa mení aj systém farmakovigilancie. Téma sa venuje editorál experta WHO R Maybooma v úvode tohto čísla (7).

Úlohou príspevku malo byť v rámci našich podmienok zoznámiť čitateľa na podklade historického vývoja zo základnou terminológiou a jej zmenami.

Terminológia s historickým aspektom

Základom prevencia rizika liekov je efektívne vyhľadávanie, monitorovanie, analýza nežiaducich účinkov. Najvšeobecnejšou formou systému je spôsob ich **spontánneho monitorovania (SM)**, spontaneous monitoring). Ide o dobrovoľné hlásenie s vylúčením finančných stimulov.

Základným štandardom hodnotenia poliekového rizika je stále **nežiaduci účinok lieku (NUL)**, paralelne sa v praxi používa aj termín **nežiaduca lieková reakcia**. Pojem sa etabloval po talidomidovej tragédii v 60tych rokoch minulého storočia v rámci systému WHO, ktorá od začiatku zohrávala metodicky a integračne najdôležitejšiu úlohu. Pri vzniku **systému WHO bolo 10 zakladajúcich štátov** (USA, Kanada, Anglicko, Švédsko, Holandsko, Nový Zéland a ďalšie), medzi ktoré patrilo i Československo, čo predstavuje naďalej prinajmenšom morálny záväzok pre ďalšie generácie zdravotníkov. Krátka historická reminiscencia je aj podnetom pre zvýšenie iniciatívy oboch našich Spoločností klinickej farmakológie. Pre

zabezpečenie funkčnosti programu hodnotenia rizika liekov v rámci jednotlivých krajín v priebehu sedemdesiatych rokov minulého storočia vznikali Národné centra pre zber a vyhodnocovanie NUL. Pri nich pracovali Komisie pre nežiaduce účinky. Československá komisia začala pracovať za predsedníctva prof. Vaňečka, s výdatnou asistenciou prof. Finka, a ďalších entuziastov akým bol medzinárodne uznávaný prínos doc. Štiku pri vytváraní základov modernej farmakoepidemiológie. Slovensko zastupovali v komisii počas prvého obdobia prof. Niederland, MUDr. Daněková, MUDr. Ježek, doc. Kriška, ktorí neskôr v rámci regionalizácie národných centier vytvorili samostatnú Komisiu pri Štátnom ústave kontroly liečiv v Bratislave. Tá sa v rámci budovania systému farmakovigilancie v 90 rokoch pretransformovala na Komisiu pre bezpečnosť liekov s orientáciou na širšiu spoluprácu s vybranými klinickými pracoviskami a univerzitnými pracovníkmi a predovšetkým s novovzniknutou Spoločnosťou klinickej farmakológie. Sídli doteraz na ŠUKL (Štátnom ústave pre kontrolu liečiv).

Už v období budovania systému farmakovigilancie treba vyzdvihnúť aktivity predovšetkým na univerzitných pracoviskách, jedným z dokladov je publikácia z Olomouca. Kolektív autorov z Farmakológie a iných pracovísk Lekárskej fakulty v Olomouci už v r. 1975 komplexne pojednáva v suplementu Farmakoterapeutických správ SPOFA o farmakoterapeutickom riziku a faktoroch ktoré ho ovplyvňujú (8).

Kvôli stručnému prehľadu uvádzame že na Slovensku:

- V posledných piatich rokoch Národné centrum pre NÚL, toho času zaradené do štruktúry liekových agentúr podľa schémy EU ako sekcia pre hodnotenie liečiv, prijíma ročne 950 až 1050 hlásení NÚL.

Tabuľka 1. Základné termíny pri hodnotení rizika liekov

Názov	Skratka	Poznámky
Nežiaduci účinok	NÚL	hodnotí sa intenzita
Frekvencia a typ: A, B, C, D, E*		
Vedľajší účinok pozitívny		väčšinou je efekt negatívny, môže byť i pozitívny
Nežiaduca udalosť	NÚ	
PEM		
Signál		nový NÚL, ešte nepreukázaná kauzalita príčinný vzťah medzi NÚL a účinkom lieku
Adherencia k terapii		ochota pacienta pre spoluprácu v terapii
Farmakovigilancia		systém dohľadu nad bezpečnosťou liekov*
* Klasifikácia NUL podľa Rawlinsa a Thompsona (13)		

- Pre porovnanie v počte hlásení na 1 milión obyvateľov ide približne o 200/1 000 000, čo je asi priemer EU.
- Z hľadiska kvality hlásení okolo 50% reportov sa týka závažných a stredne závažných hlásení, málo sa hlásia organotoxické a neočakávané NÚLy.
- V posledných rokoch smernicou z MZd SR vznikla povinnosť pre lekárov hlásiť NÚL po vakcínach, tieto teraz tvoria viac ako 30% z celkového počtu hlásení.
- Najčastejšie hlásia lekári z internistických disciplín, všeobecní lekári hlásia menej ako 5–7% zo sumy hlásení.
- Prudko poklesol počet hlásení od klinických farmakológov, paralelne s rušením oddelení a zmenami v osadení funkčných miest v regionálnych nemocniciach.
- Farmaceuti pošlú okolo 5 hlásení za rok, čo je potešujúce, počet hlásení od pacientov stúpa a dokonca prevyšuje aktivitu farmaceutov.

Z orientačných čísel vyplýva, že monitorovanie rizika lekármi stagnuje a nebyť hlásení od zástupcov farmaceutických spoločností, boli by sme svedkami dramatického poklesu hlásení do Národného centra (6, 9).

Nežiaduce účinky liekov v podstate dobrovoľne monitorujú zdravotnícki pracovníci a pacienti na základe rozpoznania, vyplnením štandardizovaného tlačiva a jeho doručenia do národného centra. Novšie sa uprednostňuje elektronická forma hlásenia.

Tabuľka 2. Typy nežiaducich reakcií po liekoch

Typ	Mechanizmy	Príklady
A (Augmented)	zvýšenie odpovede	hypnotický účinok po H1 (NÚL lieku po antihistaminikách)
B (Bizzard)	idiosynkrázia	agranulocytóza po chloramfenikole
C (Continuous)	neznámy	karcinogenéza
D (Delayed)	neobjasnený	Ca vagíny u dcér matiek liečených dietylstilbestrolom
E (Ending)	syndróm z vynechania	kortikosteroidy, morfín, beta-blokátory, Amfetamín, antidepresíva SSRI, statíny aj.

Nežiaduci účinok registrovaný v databáze Národného centra treba považovať ako súčasť diagnostického procesu lekára v klinickej praxi, alebo farmaceuta po rozhovore s pacientom.

Vybrané definície s aspektom na zmeny v terminológii

Podľa nedávno prijatej re-definície EMA: **Nežiaduci účinok (NUL) je každá neočakávaná a škodlivá reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku.**

Uvádzame aj redefiníciu, ktorá je podstatne kratšia a má byť v pripravovanej novej verzii Zákona o lieku 2011 v SR: Nežiaduci účinok je reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nechcená (10).

Nežiaduci účinok je synonymum **nežiaducej reakcie**, oba termíny sa používajú paralelne, nie je podstatný rozdiel v obsahu. NÚL je všeobecne používaná skratka pre nežiaduci účinok liekov. Medzi nežiaduce účinky však nepatria intoxikácie, omyly vo farmakoterapii, reakcie, ktoré vznikli na základe nesprávneho podávania liekov.

Vedľajší účinok lieku je každá reakcia na podaný liek mimo jeho hlavného farmakodynamického efektu. Výsledný efekt vedľajšieho účinku môže byť žiaduci alebo nežiaduci. Nie je vhodným meradlom pre nejednoznačný výklad, hlavne pri farmakoepidemiologickom výskume.

Napríklad vedľajším účinkom v prípade kardiolglykozidov je zvýšenie diurézy- priaznivý efekt, alebo pri anxiolytikách hypnotický efekt ak sa využívajú na posilnenie hypnotického efektu.

Často sa môže stať vedľajší účinok nežiaducou reakciou, akou je napr. sedatívny účinok po antihistaminikách, sucho v ústach po anticholinergikách. Nežiaduca reakcia je logicky vždy vedľajším účinkom pôsobenia lieku (11).

Pre komplexné zhodnotenie a definovanie rizika liekov sa teraz preferuje termín **nežiaduca udalosť** (adverse event). Zahŕňa každú nechcenú zmenu zdravotného stavu v priebehu farmakoterapie. Môže byť nelieková alebo lieková, ktorá okrem nežiaducich účinkov liekov zahŕňa aj reakcie, ktoré vznikli ako dôsledky nesprávne použitých dávok lieku (terapeutické omyly) alebo úmyselné, resp. neúmyselné, intoxikácie liekmi. Podľa terminológie teda: **Nežiaduca udalosť je každá nežiaduca (škodlivá) zmena zdravotného stavu, ktorá sa vyskytla v priebehu podávania lieku.**

Neočakávaný nežiaduci účinok sa považuje za taký prípad NUL, ktorý sa nevyskytuje v dostupných zdrojoch referujúcich očakávané poliekové poškodenie, ktoré sa zaraďuje do textu SPC, PIL a bežných monografií, zároveň nie je možné ju vysvetliť na základe farmakodynamického profilu daného lieku (12). Pre rozpoznanie NÚL, presnejšie diferenciálnu diagnostiku so symptómami choroby je dôležitá klasifikácia NÚL podľa Rawlinsa a Thompsona (13).

V súvislosti s daným liekom ak nie je dostatok informácií NÚL a nie je jednoznačne preukázaná kauzalita vzťahu pri poliekovom poškodení, sa hovorí o **signále NÚL**. Signálom o neobvyklom nežiaducom účinku lieku je obvykle správa alebo kumulácia podobných správ, resp. hlásení lekára. Podľa definície WHO (7, 14).

Signál je reportovaná informácia o možnom príčinnom vzťahu medzi nežiaducou udalosťou a liečivom, ktorá nebola dosiaľ známa a nebola dostatočne dokumentovaná.

Podrobnosti sa môže čitateľ dozvedieť na webovej stránke Uppsala Monitoring Center, kooperujúceho pracoviska WHO (15) a z editoriaľu tohto čísla.

Dôležité je pripomenúť, že sa hlási podozrenie na NUL, pretože pri monitorovaní NÚL prevládajú diagnostické neistoty. Proces verifikácie, či ide naozaj o poliekovú reakciu a nie symptóm choroby, je **hodnotenie kauzality** (príčinného vzťahu medzi expozíciou lieku a vznikom opisovanej reakcie), ktoré sa uskutočňuje väčšinou v Národnom centre alebo v špecializovaných inštitúciách systému farmakovigilancie.

Pre hodnotenie poliekového poškodenia v klinickej praxi môže významným didactic-

kým spôsobom pomôcť klasifikácia NÚL podľa Rawlinsa a Thompsona uverejnená v základnej monografii farmakovigilancie v praxi (13).

Stručným dokladom je tabuľka 1, tabuľka 2.

Je výhodnou pomôckou pre lekára, farmaceuta, kvalifikovanej sestry v diferencovaní NÚL od symptómu choroby. Bližšie informácie možno získať v skvelých monografiách editovaných opakovane v Európe ako sú: Davie's Textbook of Adverse Reactions s opakovanými edíciami v štvorročnom intervale od roku 1977 (16), Meyllers Side Effects, Ellsevier Press (17).

Kvantifikácia rizika liekov

Riziko liekov sa najjednoduchšie kvantifikuje na základe intenzity, závažnosti a frekvencie výskytu NÚL, čím sa potom nepriamo hodnotí aj miera akceptovateľnosti rizika.

Z hľadiska **závažnosti** poliekovej reakcie sa NÚL klasifikujú podľa miery poškodenia pacienta v 3 stupňoch, ako to uvádza tabuľka 3.

V súčasnosti sú NÚLy hlavným objektom záujmu liekových agentúr ako najdôležitejší zdroj signalizácie rizika pri použití lieku v klinickej praxi.

Ostro sledované vážne NÚL v zmysle zákona sa musia bezprostredne po vzniku hlásiť nielen v priebehu klinického skúšania liekov, ale aj v rámci spontánneho monitorovania. Podstatným zdrojom hlásení o NÚL v SR sa stávajú predregistračné klinické skúšky II a III fázy, čo je nepriaznivý sprevádzajúci fenomén, pretože klesá podiel hlásení z kliník a klinicko-farmakologických pracovísk, ako je uvedené vpredu. Zatiaľ čo v prípade klinických štúdií sa dosahuje vysoký stupeň kooperácie zdravotníkov s organizátorom štúdie, v reálnej praxi lekári, farmaceuti, sestry z viacerých dôvodov hlásia len malú časť NÚL (9).

Frekvencia výskytu NÚL tiež informuje o miere rizika daného lieku pri jeho používaní v širokej praxi. Je základným parametrom hodnotenia existujúceho ale aj predpokladaného poliekového rizika. Nie je jednoduché určiť frekvenciu výskytu daného NÚL, najmä v tom prí-

pade ak sa tieto vyskytujú zriedka a sú závažné, alebo spôsobujú letality (11, 12). Najjednoduchšie delenie má tri stupne (tabuľka 4).

Za veľmi **častý** sa výskyt považuje vtedy, ak sa nežiaduca reakcia na daný liek prejavuje častejšie ako v 10%. Spravidla NÚL pri takej vysokej frekvencii výskytu je väčšinou viazaný na farmakodynamický profil lieku. Je identifikovateľná na základe predregistračných štúdií. Zistenie frekvencie výskytu zriedkavo a menej často sa vyskytujúcich NÚL je možné na až základe farmakoepidemiologických kohortových štúdií, porovnávaním s databázami. Je dôležitou súčasťou kvantifikácie poliekového rizika (18).

Databázy a farmakoepidemiologický výskum

Systém farmakovigilancie je úspešný vtedy, ak dosahuje v prevencii rizika liekov merateľný pokrok. Za posledné polstoročie systematickým zhromažďovaním údajov o riziku liekov vznikli národné a nadnárodné databázy o nežiaducich účinkoch. Spolu s údajmi o morbidite a mortalite patria medzi základné zdroje údajov pre zhodnotenie aktuálneho farmakoterapeutického rizika. Kvalitu údajov v prvom rade zabezpečuje dodržanie metodológie zberu s jednotnou klasifikáciou. ATC (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification), ktorá je konsenzuálnym produktom inštitúcií WHO. S WHO-ARTom (WHO Adverse Reaction Terminology), ICD (International Classification of Diseases) a príručkou MeDRA (Medical Dictionary for Regulatory Agencies) tvoria základ dynamicky inovovanej terminológie (19).

Národné databázy vznikajú najčastejšie z povinnosti hlásneho systému v rámci zdravotnej starostlivosti. Hlásiť príčinu úmrtia výskyt teratogenného poškodenia novorodenca, výskyt prenosnej pohlavnej choroby a podobne. Novšie smernicou MZd SR vzniká pre lekára povinnosť hlásiť výskyt nežiaducich reakcií po vakcinácii. Tieto hlásenia tvoria dnes podstatnú časť Hlásení NÚL a tým aj rýchle vzrastá databáza o vakcinácii (9).

Validita diagnóz v databázach orientovaných na spektrum ochorení, príčin úmrtí je základnou požiadavkou kvalitného farmakoepidemiologického výskumu a tým aj sekundárne systému farmakovigilancie. Overovanie diagnóz pri dátach o mortalite je dnes v SR významne obmedzené nízkym percentom patologicko-anatomických sekcií, čo je zrejme aj problém v iných lokalitách.

Samostatné liekové databázy s orientáciou na liek a liekové riziko majú výrobcovia liekov. Najkomplexnejšie databázy s orientáciou na farmakoterapiu majú zdravotné poisťovne. Obsahujú údaje o pacientovi, jeho ochoreniach, hospitalizáciách, spôsobe farmakoterapie.

Porovnávanie vlastných získaných výsledkov výskumu a údajov z rôznych databáz sú často podkladom pre rozhodovanie zdravotníckych autorít a regulátorov preskripcie liekov. Jedným z posledných príkladov je ENCeP štúdia uskutocňovaná pre hodnotenie rosigitazónu v komisiách EMA. Vznikla porovnávaním výsledkov sponsorovaného výskumu EU z oblasti Univerzity Ostende a anglickej databázy GPRD (General Practitioners Research Database), ktorá informuje o používaní rosigitazónu všeobecnými lekármi (20).

Nový prvok v stratégii bezpečnosti pacientov po rofekoxibovej dráme v USA predstavuje z iniciatívy FDA program SENTINEL system (21). Jeho základom je elektronické sieťovanie databáz FDA-zdravotných poisťovní –NHS (National Health System) a patientských organizácií. Je to cesta integrácie existujúcich údajov s výsledkami cieleného výskumu. Konkretizácia cieľov je podobná prioritám EMA. Ide o preferenčné hodnotení bezpečnosti vakcín, NSA, farmakoterapie v pediatrii. Samotné farmakoepidemiologické štúdie často profitujú z kvalitných databáz vytvorených na základe dotazníkového výskumu a administratívnej činnosti. Bližšie o probléme databáz vo farmakepidemiologickom výskume nájde čitateľ v reedíciách monografie prof. B. Stroma Pharmaepidemiológia (18).

Nie všetky databázy sú voľne dostupné. Restriktia platí pre používanie údajov z dokumentácie o pacientoch z ambulantnej starostlivosti, nemocničnej dokumentácie. Určitým obmedzením prístupu pre nedostatočne financovaný výskum môžu byť poplatky za poskytnutie údajov z databáz ako je napr. GPRD. Ide pri tom o cenný a kvalitný zdroj informácií z primárnej zdravotnej starostlivosti (22). Výrazné obmedzenia platia pre prístup k údajom zo zdravotníckych poisťovní. Robustné databázy o liekoch ktoré vlastní výrobcovia liekov sú obmedzene

Tabuľka 3. Intenzita poliekového poškodenia v relácii k NÚL

■ A. Mierne (mild), tj. nemusia si vyžiadať prerušenie alebo zmenu terapie
■ B. Stredne závažné (moderate), spravidla vedú k zmene farmakoterapie, ale priamo neohrozujú život pacienta
■ C. Vážne (serious), spôsobujú smrť, ohrozujú život chorého, vyžadujú hospitalizáciu alebo jej predĺženie, vyvolávajú zdravotné postihnutie alebo závažnú alebo trvalú neschopnosť pacienta, alebo sa prejavujú vrodennou úchyľkou (kongenitálna anomália), alebo znetvorením (malformácia)

Tabuľka 4. Termíny pre frekvenciu NÚL (podľa 28)

A. Častá	> 1 % pacientov	sedatívny účinok po prometazíne, tachykardia po prazosíne
B. Menej častá	≥ 0,1 – < 1 % pacientov	hepatotoxicita po halotane, rabdomyolýza po statínoch
C. Zriedkavá	≥ 0,01 – < 0,1 % pacientov	agranulocytóza po metamizole (1 : 200 000 – 1 000 000 prípadov)

prístupné. Podľa vyjadrenia riaditeľa pre výskum firmy Pfizer ich databáza NÚ v roku 2008 obsahovala viac než 7 miliónov údajov. Pre porovnanie v tom istom období databáza NÚL pri UMC-Uppsala prekročila hranicu 4 miliónov hlásení asi z 100 štátov v rámci programu WHO (23).

V súčasnosti WHO a EMA má za prioritu zvyšovať kvalitu monitorovania NÚL. Pre využitie týchto výsledkov v rámci rozhodovania o preskripcii bude potrebné zefektívniť prístup prístup k nim (24).

Nové smery vo farmakovigilancii – systémy záruk bezpečnosti liekov iniciované pacientmi

Budovanie základov monitorovania liekového rizika, analýze poliekového poškodenia a v konečnom dôsledku prevencie liekového rizika sa prvotne uskutočňovala v zásadách smernice WHO číslo 20,51 z roku 1967 budovaním Národných centier pri liekových agentúrach. Nástup Francúzskej školy znamenal regionalizáciu centier a presunom aktivít z centier inštitúcií Ministerstva zdravotníctva na departmenty, teda bližšie k lekárovi. Týmto rozhodnutím ministerstva zdravotníctva koncom dvadsiateho storočia sa posúva Francúzsko medzi lídrov v hodnotení rizika farmakoterapie k tradične vyspelým krajinám ako sú USA, Anglicko, Nový Zéland, Austrália, Švédsko s ďalšími Nordickými krajinami. Francúzi začali budovať vlastný sofistikovanejší systém s vlastným lingvistickým vkladom akým je samotný termín farmakovigilancia. Vysunutie aktivity z Národných centier pre NÚL bližšie do terénu, budovaním funkcií lokálnych centier, vytvorila sa úzka späťosť s rozvojom klinickej farmakológie v Európe. Nie náhodou v Paríži v roku 1995 sa konal zakladajúci kongres Európskej asociácie klinických farmakológov – EACPT na ktorom okrem organizačných otázok dominovala téma farmakovigilancie (25). Zohrávala významnú úlohu v programoch národných organizácií klinickej farmakológie. Aktivity pokračovali pri budovaní samostatnej nadnárodnej spoločnosti pre farmakovigilanciu napr. pod francúzskym vedením – prezidenta prof. Royera a tajomníka prof. Olangiera a aktivít UMC a Švédska, anglických inštitúcií, holandského LAREBun sa formoval program ESOPu (Európskej spoločnosti farmakovigilancie). Neskôr pod predsedníctvom prof. Edwardsa za príspevku tímu UMC (Maria Linquist, R Mayboom, S Olsen) sa pretransformoval do celosvetovej organizácie ISOPu (International Society of Pharmacovigilance). Časopis Drug Safety sa stal oficiálnym časopisom ISOPu (26). Výročné konferencie sa často konajú

aj v rozvojových krajinách. Vzájomná diskusia lídrov vo farmakovigilancii s novými účastníkmi programu WHO pomáha etablovať funkčný systém prevencie rizika liekov aj v rozvojových. Celá charakteristika činnosti s odbornými informáciami je na www.who-umc.org, ISOP.

Paralelne a dynamicky sa buduje vlastný systém farmakovigilancie EU v rámci Európskej liekovej agentúry v Londýne (EMA). Pozornosť sa v prvom rade sústreďuje na rýchly a efektívny systém varovania pred liekovým poškodením – NUL (Rapid alert). Prínosom v zhodnocovaní informácií s očakávaním metodických inovácií má byť európska spolupráca v programe ENCePP (European Network Pharmacoeidemiology and Pharmacovigilance) (20). Očakáva sa, že výskumná kapacita exelentných centier, z ktorých väčšina sídli na univerzitách najmä prinesie poznatky potrebné pre overovanie hypotéz o predpokladanom riziku liekov a hlavne bude prispievať k vývoju metód. Aj v našom prostredí vznikajú centrá pre hodnotenie rizika liekov s aspektom ovplyvňovania liekovej politiky (27, 28).

Pre budovanie systému farmakovigilancie v rámci farmaceutického priemyslu sú dostupné základné požiadavky v smernici Medzinárodnej komisii pre harmonizáciu (ICH) -E2E (29). Ide o dôležitý prvok v komunikácii pre hodnotenie rizika liekov.

Komunikácia pri riziku liekov je často rozhodujúcim faktorom pre adhérenciu k farmakoterapii. Aký má význam komunikácia s pacientmi pre budovanie systému prevencie liekového rizika ukázalo cielené sympóziu k tejto otázke Sympóziu WHO v Smoleniciach 21–22 mája 2010 Communication patient safety during pharmacotherapy v procese farmakoterapie (30).

Existuje niekoľko dôkazov, že neprimerane nízke vnímanie možného rizika liekov znižuje aj ochotu participovať v systéme farmakovigilancie. Nevedomosť, ešte horšie neochota uvažovať o poliekovej reakcii z obavy prípadnej kompromitácie pred kolegami a ďalšie faktory vysvetľujú, že lekári hlásia v priemere 0,1–0,5% NUL ... (18, 31).

Napriek tomu, že dostupnosť informácií sa evidentne zvýšila predovšetkým zásluhou elektronických technológií (ET), nie je možné vysloviť spokojnosť s výsledkami prevencie výskytu NÚL. Stále dominuje názor o 40–60% preventabilite poliekového poškodenia vtedy, ak by sa maximalizovalo využitie dostupných metód farmakovigilancie. Nesmela by samozrejme chýbať ochota ich využívať.

Literatúra

1. Edwards R, Wiholm BE, Martine C. Concepts in risk – benefit assessment. Drug Safety 1996; 15: 1–7.
2. Drug benefits and risks eds. Boxtel CH, Santos B, Edwards IR, 2nd Editions UMC collab WHO 2008: s747.
3. Clark DVJ, Coulter DM, Besag FMC. Randomized controlled trials and assesment of drugs. Drug Safety 2008; 31: 1057–1061.
4. Aronson JK. Risk perception in drug therapy Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 135–137.
5. Edwards IR, Linquist M, Mayboom R. Olsen S Pharmacovigilance in focus Drug Safety 2005; 22: 90–386.
6. Zápisnice komisie pre bezpečnosť liekov ŠUKL Bratislava 2010, 2011, www.sukl.sk.
7. Mayboom RHB. Pharmacovigilance in a changing world. Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 102–111.
8. Dušek J, Jezdinský J, Kroutil M, Lenfeld J, Malota H, Neoral L. Farmakoterapeutické riziko, Farmakoterapeutické správy SPO-FA, 1975; (Suppl 3): 169.
9. www.sukl Bratislava.
10. www.health.sk.
11. Royer RJ, Kriška M. Farmakovigilancia In: Riziko liekov v medicínskej praxi, Bratislava, SAP 2000: 43–49.
12. Mayboom R, Linquist Marie, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. Drug Safety 2000; 22: 415–423.
13. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In Textbook of adverse reactions, ed Dawies, Oxford University Press 1977: 10.
14. Edwards IR. Birriel C Harmonisation in pharmacovigilance Drug Safety 2005; 10: 93–102.
15. www.who-UMC.org.
16. Davie's textbook of adverse drug reactions. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H. eds, Chapman Hall Medical, 1998: 971.
17. Maylers Side effects of drugs. JK Aronson editor, Elsevier Amsterdam, New York, 2006.
18. Strom BL editor Pharmaepidemiology Chicester John Wiley and Sons, 2000: 874.
19. WHO Adverse reaction terminology Dec 2002, Uppsala, The Uppsala Monitoring Centre.
20. www.encepp.eu.
21. Sentinel system FDA.com.
22. Herret E, Thomas SL, Schoonen, et al. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Databases (GRPD): a systematic review Br J Clin pharmacol 2010; 69: 4.
23. Uppsala Conference, 40 Universary WHO ADR program, October 22: 2008.
24. Gotze CP, Jorgensen AW. Opening data at the European Medicines Agency BMJ 2011; 342: 26486–2690.
25. Abstracts of the 1st Congress EACPT Paris, 1995; 27–30 Septembre, Therapie Suppl 1995: 191.
26. ISOP Drug Safety.
27. Urbánek K. Význam lékové politiky pro řízení velkých nemocnic. Klin. farmakol. farm. 2000: 14.
28. Kriška M, Payer J, Novák I, Ježová D. Percepce rizika liekov. Klin. farmakol. farm. 2003; 17(1): 12–16.
29. Internat Conference on Harmonisation Guidance, www.fda.com.
30. Communication patient safety during pharmacotherapy, Smolenice 200 May 21–22, reports in Rheumatológia 20010; 24: 69–104.
31. Inman W, Pearce G. Prescribers profile and post – marketing surveillance. Lancet, 1993; 342: 658–661.

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
Sasinkova 4, 140 59 Bratislava
milan.kriska@fmed.uniba.sk