

Úvod

Farmakovigilancia (PhV) predstavuje v súčasnej medicíne kľúčový proces dohľadu nad bezpečnosťou liekov po ich uvedení na trh. V slovenčine pojem etablovaný aj ako *farmakobdelosť* definuje Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) nasledovne: „*veda a činnosti súvisiace s detekciou, hodnotením, poznaním a prevenciou nežiaducich účinkov alebo akýchkoľvek iných problémov súvisiacich s liekmi*“ (1, 2). Ide o funkciu verejného zdravotníctva nevyhnutnú pre racionálne a nákladovo efektívne používanie liekov počas celého ich životného cyklu. Systém prepája výrobcu a regulátora cez poskytovateľov zdravotnej starostlivosti až po samotného pacienta (1, 3).

Ciele a kľúčové prvky farmakovigilancie

Hlavným poslaním PhV je maximalizácia prínosov a minimalizácia rizík liečby, pričom európska legislatíva a WHO jej definujú tieto ciele:

- Zlepšenie bezpečnosti pacientov a verejného zdravia v súvislosti s používaním liekov.
- Včasná detekcia a oznamovanie problémov súvisiacich s farmakoterapiou.
- Príspevok k hodnoteniu pomeru prínosu a rizika liekov.
- Podpora edukácie, klinickej odbornej prípravy a účinnej komunikácie s verejnosťou.

Proces sa opiera o štyri kľúčové piliere: **detekciu** (zber dát), **hodnotenie** (overovanie kauzality), **poznanie** (pochopenie príčin) a **prevenciu** (opatrenia na zníženie výskytu nežiaducich účinkov) (1, 2, 3).

Metódy identifikácie rizík a legislatívny rámec

V klinickej praxi sa využívajú tri základné prístupy k monitorovaniu bezpečnosti liekov.

- **Pasívna farmakovigilancia (spontánne hlásenia).** Predstavuje základný kameň post-marketingového sledovania bezpečnosti liekov. Zákon o lieku 362/2011 Z. z. definuje „**Nežiaduci účinok** humánneho lieku ako reakciu na humánny liek, ktorá je škodlivá a nechcená.“ a „**Závažný nežiaduci účinok** humánneho lieku ako každý

nežiaduci účinok (NÚ) humánneho lieku, ktorý spôsobuje smrť, ohrozuje život človeka, vyžaduje ústavnú starostlivosť, jej predĺženie, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo má za následok trvalú alebo závažnú funkčnú neschopnosť človeka, alebo sa prejavuje vrodenu úchyľkou (kongenitálna anomália) alebo znetvorením (malformácia).“ Zákon nariaďuje zdravotníckym pracovníkom (ZP) hlásiť podozrenia na NÚ, pričom vytvára silný tlak na prioritizáciu a rýchlosť hlásení závažných NÚ. Závažný NÚ je ZP povinný hlásiť ihneď, najneskôr do 24 – 48 hodín od momentu, keď sa o ňom dozvedel, a taktiež má zodpovednosť za následné sledovanie pacienta. V prípade vyžiadania od ŠÚKL-u alebo držiteľa rozhodnutia o registrácii má povinnosť doložiť dokumentáciu a dodatočné informácie. Kvalitne vyplnené hlásenie o podozrení na NÚ predstavuje základný informačný zdroj pre proces hodnotenia pomeru prínosov a rizík lieku, uľahčuje a urýchľuje prácu danej liekovej agentúry. ZP pri hlásení NÚ nemusí dokazovať kauzálnu súvislosť medzi podaným liekom a nežiaducou reakciou, na iniciovanie hlásenia je postačujúce dôvodné klinické podozrenie. Expertné posúdenie príčinnej súvislosti (kauzality) a následné vyhodnotenie miery rizika prináleží výhradne regulačným orgánom (ŠÚKL, EMA). Možnosť hlásiť podozrenia na NÚ majú aj samotní pacienti (tzv. *consumer reporting*), čo predstavuje moderný prvok vo PhV, v EÚ legislatíve ukotvený od roku 2012. Pacient prináša do systému PhV subjektívnu kvalitu života (*patient-reported outcomes*) a tieto hlásenia predstavujú nenahraditeľný komplementárny zdroj dát. Ich pridaná hodnota spočíva v detailnom opise vplyvu liečby na kvalitu života a v zachytení subjektívnych symptómov, ktoré môžu v klinickom prostredí zostať nepovšimnuté. Integrácia oboch typov hlásení umožňuje regulačným orgánom získať holistický pohľad na bezpečnostný profil liečiva v reálnej praxi. Farmaceutické spoločnosti a národné liekové agentúry majú od roku 2017 povinnosť zasielať závažné i nezávažné hlásenia o NÚ priamo do

databázy EudraVigilance. Tieto hlásenia umožňujú rýchle rozpoznanie nových signálov, najmä u rizikových skupín, ako sú deti, seniori či tehotné ženy. Napriek jednoznačnej opodstatnenosti a dôležitosti majú spontánne hlásenia aj svoje **limity**, ku ktorým patrí predovšetkým podhlásenosť (*under-reporting*) – odhaduje sa, že v praxi je hlásených len 1 % až 10 % všetkých skutočne sa vyskytujúcich NÚ, ďalej selektívnosť hlásení (*reporting bias*) či nemožnosť výpočtu incidencie NÚ v populácii, premenlivá kvalita dát (*missing data*), ako aj mediálny vplyv, čo tiež môže umelo skresliť štatistické analýzy.

- **Aktívna farmakovigilancia.** Cielené monitorovanie pacientov alebo systémov s cieľom identifikovať nové, zriedkavé alebo závažné NÚ v postregistračnej fáze prostredníctvom klinického hodnotenia, neinterventných štúdií, Prescription Event Monitoring registrami, dotazníkmi pacientov a podobne.

- **Stimulované hlásenia.** Výskyt najmä v špecifických situáciách, napr. pri pandemickej očkovacej kampani počas Covid-19 v roku 2021 vzrástol počet hlásení ŠÚKL-u až päťnásobne (3, 4, 5, 6, 7, 8).

Jednotný rámec EÚ tvorí **Správna farmakovigilancná prax (GVP)**, teda súbor usmernení vypracovaných na uľahčenie výkonu farmakovigilancie v EÚ, pripravených na základe čl. 108a(a) smernice 2001/83/ES Európskou liekovou agentúrou (EMA), ktorá bola neskôr upravená smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/84/EÚ. GVP zahŕňa postupy a opatrenia na sledovanie a hodnotenie bezpečnosti liekov registrovaných cez EMA alebo na štátnych úrovniach po ich uvedení na trh (3, 9, 10). Na Slovensku je implementovaná zákonom č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v § 68 Všeobecné ustanovenia o dohľade nad bezpečnosťou humánných liekov (3, 5).

Intenzívne monitorovanie a „čierny trojuholník“ (▼)

Od roku 2013 sú vybrané lieky v EÚ označované **obráteným čiernym trojuholníkom** s textom: „*Tento liek je predmetom ďalšieho*