

ПРАЋЕЊЕ НЕЖЕЉЕНИХ ДЕЈСТАВА ДАНАС

Јанићијевић-Худомал С., Рашић Ј., Митић Р., Станојевић З.

Институт за фармакологију и токсикологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

MONITORING THE ADVERSE DRUG REACTIONS TODAY

Јанићијевић-Худомал С., Рашић Ј., Митић Р., Станојевић З.

Institute for pharmacology and toxicology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

One of the most important characteristics of drug is a drug safety. However, there is no absolute safety. Medicines are thoroughly tested in controlled clinical trials with limiting population and short duration. Experience has shown that much of our knowledge about a medicine becomes available during the subsequent prescribing practice. Therefore there is a need for continued monitoring medicines after granting of product licence for a new drug (pharmacovigilance). WHO international system for drug safety monitoring as maintained by the Upsala Monitoring Centre (UMC) in Sweden, has built up vast database of reports of suspect adverse drug reactions, coming from national centres in 75 countries in all of the world. The international system products valuable information from countries around the world, to support regulatory follow-up and decision-making. Emphasis is on those signals that may remain at the national level, because of small numbers or absence of local reports. The aim of the WHO's international pharmacovigilance program is a safe and rational medicines everywhere. In Serbia as of 2005. National Medical Devices Agency is acting on behalf of the Ministry of Health as National Centre for Adverse Drug Reactions. The form for reporting adverse effects of medicines, in both pre-marketing and post-marketing phase can be found and downloaded in Word format on the Agency's web site www.alims.sr.gov.yu.

Key words: Monitoring, The adverse drug reactions.

САЖЕТАК

Једна од најважнијих особина лека је његова нешкодљивост, али апсолутне безбедности нема. Зато пријављивање нежељених реакција на лек (НРЛ) значајно доприноси откривању нових НРЛ и омогућава да се сагледа учесталост и озбиљност познатих НРЛ, односно да се постигне максимална нешкодљивост лека током примене! Откривање свих нежељених реакција на лек у току клиничких испитивања ограничена је и временски и бројем болесника, док се у пост-регистрационој фази лек примењује у широкој популацији и кроз много дужи период, те је и откривање учесталости познатих а и појаве непознатих нежељених реакција на лек много већа. Због огромног значаја за безбедност примењених лекова, Светска здравствена организација успоставила је у Упсали систем интернационалног прикупљања и пружања података о нежељеним деловањима лекова (Upsala Monitoring Centar-Švedska), преко базе података о суспектним нежељеним реакцијама на лек. Подаци долазе из националних центара за праћење НРЛ (фармаковигиланцу) 75 земаља из целог света. На основу тих података интернационални центар долази до вредних података на основу којих се доносе одлуке о даљој судбини лекова и регулативе о њиховом промету. Главни циљ овог центра је безбедна и рационална примена лекова у целом свету. У Србији се од јануара 2005. нежељене реакције на лек пријављују Националном центру за фармаковигилансу који је оформљен у оквиру Агенције за лекове и медицинска средства под покровитељством Министарства здравља. Образац за пријављивање може се добити на веб сајту Агенције <http://www.alims.sr.gov.yu/Regulativa/Obrasci.htm>

Кључне речи: Праћење, Нежељена дејства лекова.

УВОД

Једна од најважнијих особина лека је његова нешкодљивост, али за добијање одговора о нешкодљивости лека, потребна су велика материјална улагања (800 милиона до 1 милијарде \$) и дуг развојни процес (10-15 година).

Од лека се захтева:

- сигурност
- ефикасност
- квалитет и
- фармакоекономичност

Када се говори о нешкодљивости лека мисли се на његову релативну нешкодљивост, јер апсолутна нешкодљивост не постоји. При том је важно да се процени и корист и степен ризика неког лека. Прихватљивост ризика зависи од болести за коју је лек намењен и расположивих терапијских могућности за ту болест. Није исти ризик прихватљив за лечење неког симптома, нпр.: снижавање телесне температуре и лечење нпр. малигне болести. Пожељно је, такође, да се увек води рачуна о степену ризика због нелечене болести на једној страни и

ризика од настајања могућег нежељеног дејства датог лека. Та оцена би требало да буде етичка, али и прагматична (увек се гледа кроз призму примене других лекова за лечење те болести, као и других расположивих метода).

Прихватљивост ризика:

- врста болести или симптом
- нелечена болест
- друга терапијска могућност
- могуће нежељено дејство лека

ИСПИТИВАЊЕ НЕШКОДЉИВОСТИ ЛЕКОВА

Испитивање нешкодљивости лекова одвија се кроз предклиничка и клиничка истраживања.

Претклиничка истраживања

Претклиничка истраживања изводе се на животињама, а сврха им је препознати могуће ризике код људи (повећање доза и продужење периода примене подиже осетљивост теста).

Клиничка испитивања:

Клиничко испитивање лекова одвија се кроз четири фазе:

- **Фаза I** - Клиничко испитивање се изводи на здравим добровољцима. Једнократна примена лека тражи мањи степен потпоре у токсиколошким истраживањима него виšekратне примене код болесника, па се често зато токсиколошки део истраживања обавља паралелно с клиничким. У првој фази испитивања се спроводе на неколико десетина испитаника-здравих добровољаца са циљем да се одреди подношљивост на лек и добију сазнања о фармакокинетици.

- **Фаза II** - У испитивање се укључује ограничени број болесника, обично неколико стотина, како би се у контролисаним условима стекли утисци о делотворности лека, одредила доза и наставило испитивање нешкодљивости.

- **Фаза III** - Ово је фаза регистрације лека у коју је укључен велики број болесника (неколико хиљада), а испитује се делотворност лека у компаративним студијама, инеракције с најчешће употребљаваним лековима и др.

Процена степена ризика не завршава се стављањем лека у промет!

Постоје разлике измађу појаве нежељених реакција на лек (НРЛ) у клиничком испитивању лека и његове рутинске употребе, а једна од најважнијих је лимитирани број болесника у клиничким испитивањима. За испољавање НРЛ потребан је и одговарајући број болесника.

Табела 1. - Пошребан број болесника са за откривање НРЛ.

Очекивана инциденца	Број испитаника са НРЛ		
	1	2	3
1 на 100	300	480	650
1 на 200	600	900	1300
1 на 1000	3000	480	6500
1 на 2000	6000	960	13000
1 на 10000	30000	48000	65000
Потребан број испитаника			

- **Фаза IV** - Ова фаза је пострегистрациона фаза у којој се лек и даље прати а нарочито његове нежељене реакције (НРЛ).

Терминологија у фармаковигиланси

Када се спроводе клиничке студије или прате нежељене реакције на лек, веома је важно коришћење прецизних дефиниција и термина.

Према терминологији СЗО:

НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА НА ЛЕК ЈЕ СВАКА ШТЕТНА ИЛИ НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА, КОЈА СЕ ЈАВЉА КОД ЉУДИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕ ТЕРАПИЈСКИХ ДОЗА ЛЕКОВА.

НЕОЧЕКИВАНА НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ НРЛ која није обухваћена домаћим упутством уз лек и по својој озбиљности или природи се не уклапа у податке о регистрацији лека или очекиване ефекте.

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТ ЈЕ сваки нежељени ефект фармацеутског производа, у дозама које се уобичајено користе, а везан је за фармакодинамске особине лека.

НЕЖЕЉЕНИ ДОГАЂАЈ ЈЕ свака нежељена појава која прати примену лека, чак и када на први поглед нема узрочно последичне везе са терапијом.

ОЗБИЉНА НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ свака реакција која прати примену лека и завршава се фатално, или животну угрожава болесника, изазива дуготрајно оштећење здравља болесника, захтева хоспитализацију, или изазива конгениталне аномалије или захтева интервенције за спречавање оштећења здравља болесника.

Типови нежељених реакција на лек

Проучавање НРЛ, довело је до препознавања три типа нежељених реакција:

Тип А - НРЛ су последица фармаколошких особина лека. Дозно су зависне, могу се предвидети, (зависе од особине лека, а не од организма болесника). Већина их се открије пре него лек доспе на тржиште, па имају низак морталитет. По повлачењу лека најчешће долази до опоравка, али се при поновном увођењу лека поново јављају.

Тип Б - НРЛ које се ретко виђају и зависе првенствено од особина организма човека. Не могу се предвидети, не откривају се увек у претклиничким студијама јер су ретке, али су по свом току често озбиљне (типа идиосинкразије и алергије). Откривају се тек након појављивања лека на тржишту и имају релативно високу смртност нпр.: примена халотана оштећује јетру 1:10 000 или хлорамфеникол изазива апластичну анемију у 1: 20000.

Тип Ц - НРЛ представљају појаву болести чија је учесталост већа у току примене неког лека, нпр.: крварење из ГИТА после примене НСАИЛ, учесталост карцинома дигестивног тракта после узимања антилипемика из групе фибрата, тромбоемболијске компликације у току примене оралних контрацептива, ..

или

Тип Ц - хроничне, адаптивне промене ребоунд феномен и друга хронична деловања

Тип Д - одложене: канцерогенеза, поремећаје фертилитета, тератогенеза.

Табела 2. - Учесталост НРЛ.

Веома честе	1/10	10%
Честе	1/100-1/10	1% - 10%
Неучестале	1/1000-1/100	0,1% - 1%
Ретке	1/10000-1/1000	0,01% - 0,1%
Веома ретке	< 1/10000	< 0,01%

ПРАЋЕЊЕ НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК (фармаковигиланса)

Могућност широке примене лекова допринела је значајном унапређењу здравља, али не и могућност да избегнемо опасности коју собом носи. Већина нежељених реакција на лек су блага и тзв. пратећа код тзв. сигурних лекова, али многи лекови могу изазвати тешке и по живот опасне поремећаје (малигни неуролептични синдром, серотонински синдром, рабдомиолиза, малигна хипертермија, малигна хипертензија, често ирреверзибилне крвне дискразије, фатални фулминантни хепатитис, фатални епилептички статус). Праћење и одређивање ових нежељених дејстава је тешко, јер се ретко или никад не јављају у току клиничког испитивања, а у литератури се налазе у облику појединачних приказа, па је и статистичка обрада тешка и специфична.

Велики проблем је и праћење НРЛ код деце. Иако је неколико потресних трагедија покренуло ово питање, не постоји довољно системско проучавање НРЛ код рутинске фармакотерапије код деце. Чак је и у систему за праћење НРЛ СЗО кроз WHO-UMC центар број пријављених нежељених реакција на лек мањи за поједине развојне фазе детета од њиховог учешћа у општој популацији. Недовољно познавање нежељених дејстава лекова код деце доприноси и чињеница да око 70% лекова који се прописују деци, није званично одобрено за примену код деце. Због малог броја педијатријских испитаника у пререгистрационим фазама испитивања лека, о нежељеним дејствима лекова код деце не зна се довољно.

Начин праћења нежељених реакција на лек у пострегистрационој фази примене лека

Спонтано пријављивање нуспојава

Ова метода је настала као последица талидомидске кризе, а уведена је у Великој Британији 1964г. под називом "Yellow Card" од стране Medical Control Agency. Преко ове агенције пријављује се око 80% нежељених дејстава из здравствених центара и 20% из фармацеутске индустрије.

Сличне методе имају и друге земље:

Америка: Med Watch који се односи на спонтано пријављивање озбиљних нежељених дејстава од стране здравствених радника и болесника, а обавеза је и фармацеутске индустрије. Спонтане пријаве уносе се у рачунарски програм АЕГИС заједно с пријавама из индустрије које обухватају све друге НРЛ. Већина података у АЕГИСу су од фармацеутских кућа (90%), а мање од (10%) здравствених радника.

Немачка: BFARM агенција (90% фармацеут-

ска индустрија, 10% здравствени радници), Србија : Агенција за лекове.

Један од главних недостатака спонтаног пријављивања је слаб одзив пријављивања, које према различитим проценама износи 1-10% стварних НРЛ. Због тога је на различите начине потребно стимулисати пријављивање.

Фармакоепидемиолошке студије

Кохортне студије студије носилаца

Испитивање се спроводе у општој популацији која прима неки лек а упоређује се са одабраном групом која није изложена дејству, или компаративно две групе које су на различитом третману за исту индикацију (нпр. орални контрацептиви а друга група нека друга метода контрацепције у фреквенцији појаве тромбоемболије).

Студије случајева са контролом (Case-control studies)

Истраживање се ради тако што се група испитаника са НРЛ упоређује са сличном групом (доба, пол, раса...) која није имала НРЛ, као и фреквенција изложености обе групе. Једна од оваквих студија била је и студија "Hemorrhagic Stroke Project", која се бавила испитивањем повезаности узимања фенилпропаноламина и možданог удара. Фенилпропаноламин (ППА) је синтетички симпатомиметик, сличан ефедрину који је коришћен против прехладе или за редукацију телесне тежине. Његова потрошња у Америци се мерила у милијардама доза (најчешће средство у слободној продаји). Око 30 пријава описивало је кранијална крварења. Пријаве су прво укључивале узимање ППА заједно с кафетином, али након повлачења кафетина пријаве су се односиле само на ППА, те је стога 1992. год. спроведена фармакоепидемиолошка студија. "Case" група је имала 7032 пацијента а контролна 1376. Резултати су објављени 2000 год. У 15,92% ППА (код жена чак 16,98 пута већа) је показао редукацију телесне тежине и настајање хеморагичног možданог удара, па га је исте године FDA повукла са тржшта.

Праћење прописивања

(Prescription Event Monitoring-PEM)

Праћење прописивања је посебна врста посматрања интензивног праћења нових лекова покренута у *Sautemptonu (Drug Saefy Research Unit)*, која се спроводи у директном контакту са одабраним лекаром. Користи систем прописивања лекова од Британског NHS (National Health Service). Сви прописани лекови пролазе кроз Prescription Pricing Authority, који шаље информације о прописаном леку (лек, пацијент, лекар) у DS RU електронски. Након периода од 6 месеци DSRU шаље упитник одабраном доктору "green form", и тражи податке о пацијенту (демографске, време почетка лечења, ефикасност лека, време престанка узимања, индикације, сви догађаји који су настали после тога или узрок смрти). Подаци се затим враћају у DSRU, где се уносе у базу и анализирају. Ова метода је у предности над "Yellow Card" -ом јер даје могућност одређивања броја и процента НРЛ и пацијената, идентификује све догађаје

и НРЛ које нису препознате и пријављене у "Yellow Card", а бележи и већи проценат пријава, јер се активно тражи одговор за разлику од спонтаног- пасивног пријављивања.

Базе података

На основу различитих података који се прикупљају у базама ради осигурања, здравствених информација или др., могу се добити корисне информације о односу лекова и појаве НРЛ.

Најпознатија база је General Practice Research Database (GPRD), која садржи више од 30 милиона болесника/година података. Доктори уносе податке о лечењу, прописани лек, индикацију, НРЛ, престанак примене, увођење другог лека итд. Више од 50 студија објављено је на основу података из ове базе, укључујући и фармакоепидемиолошке студије, и анализе навика о прописивању лекова. Друге сличне базе су OPEД у Данској, Medicaid у САДу у покрајини Friuli у Италији.

Литература

У методе постмаркетиншког праћења НРЛ убраја се и праћење литературе. У индексираним часописима може се наићи на приказ случајева који су понекад прва информација о реткој нежељеној реакцији након примене лека. Медицинска јавност први пут је упозната с талидомидском трагедијом након објављивања у часопису "Lancet". Зато је литература уз спонтано пријављивање највреднији извор сигнала.

Фармаковигиланса

Фармаковигиланса је нова научна дисциплина за праћење, откривање и бележење НРЛ, али посебно и за спречавање и смањење појаве НРЛ.

Задаци фармаковигилансе су:

- Процена степена ризика и користи у терапији (фармацеутске куће су заинтересоване, све озбиљне неочекивана нежељене реакције морају се пријавити у року од 15 дана, а ако је реч о смрти или непосредној угрожености у року од 7 дана).
- Припрема сигнала сумње на НРЛ (спонтано пријављивање, литературни подаци, претраживање базе).
- Анализа сигнала (водити рачуна да брзе реакције могу погодити многе болеснике).
- Комуникације у информацијама међу здравственим радницима и болесницима.
- Евалуација предузетих мера.

ПРОТОК ИНФОРМАЦИЈА О НЕЖЕЉЕНИМ ДЕЈСТИМА ЛЕКОВА

Светска здравствена организација (WHO), у оквиру интернационалног система за безбедну примену лекова, оформила је службу за размену информација, да би све земље имале благовремени и бољи увид у учесталост и тежину нежељених дејстава. Она се налази у Упсали - Шведска под називом УМС (Uppsala Monitoring Center), са великом датабазом која комуницира са 75 на-

ционалних центара за фармаковигилансу из целог света. Све земље шаљу информације из својих средина о нежељеним дејствима лекова, а у зависности од значаја СЗО их затим повратно враћа свим земљама па и оној од које је добила, једним од начина информисања:

ALERT обавештење - је брз начин информисања свих земаља о потврђеном нежељеном дејству лека, фалсификованим лековима, повлачењу лека из промета и другим важним информацијама о леку које се тек касније публикују редовним бројевима билтена СЗО.

WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER билтен СЗО - о безбедности и ефикасности фармцеутских производа, припрема се у сарадњи са СЗО Колаборативним центром за Интернационално праћење лекова у Упсали (UMC).

WHO DRUG INFORMATION - билтен СЗО - у којем се објављују информације о развоју лекова и регулативи, Листа приоритетних лекова СЗО, попис новопредложених Интернационално Незаптићених имена лекова (rINN).

СИГНАЛ- часопис УМСа - у којем се износе информације из базе података СЗО. Обично је потребно више од једног извештаја да би се генерисао сигнал у зависности од озбиљности нежељеног догађаја и квалитета информација.

КОЈЕ У НАШОЈ ЗЕМЉИ ОДГОВОРАН ЗА ПРАЋЕЊЕ НРЛ

У Србији је у периоду од 1994 до 2004 године бригу о нежељеним реакцијама лекова водио "Национални центар за праћење нежељених дејстава лекова" у Клиничком центру Србије.

"Национални центар за праћење нежељених дејстава лекова" био је пуноправни члан Међународне организације у Упсали (Uppsala Monitoring Center) у периоду од оснивања 1994 до 2004 год., и радио у складу са програмом за међународну контролу лекова у домену праћења нежељених дејстава. Из Упсале су стизале повратне информације и упозорења из њихове базе података.

У овом периоду Националном центру достављено је 615 пријава, при чему су оне пристизале углавном из Клиничког центра Србије и клиничко-болничких центара. Спонтане пријаве о НРЛ из осталих здравствених установа (опште болнице, домови здравља и апотеке) биле су најалост реткост.

Агенција за лекове

Према најновијем Закону о лековима и медицинским средствима, у Србији је јануара 2005. год. основана "Агенција за лекове и медицинска средства", у оквиру које је формиран "Национални центар за праћење нежељених дејстава лекова у промету (фармаковигилансу)". Центар организује и прати начин прикупљања и процену НРЛ и њихових интеракција, као и обраду и процену добијених података и даје информације о њима здравственим професионалцима а по потреби и широј јавности.

Пријављивање НРЛ се може обавити:

- Путем телефона : 011 462-986 и 011 397 28 69)

или

- У писменој форми, попуњавањем обрасца за пријаву НРЛ преко линка на сајту Агенције: <http://www.alims.sr.gov.yu/Regulativa/Obrasci.htm>

При томе би требало навести следеће податке:

1. О пацијенту *иницијали, пол, узраст*
2. О сумњивом леку и истовремено коришћеним лековима (*заштитено име, облик јачину, начин примене појединачну и дневну дозу, време почета и завршетка примене и индикацију*).

3. О нежељеној реакцији на лек (*клиничка манифестација, када се испољила, исход и да ли је и како лечена*).

4. О особи која пријављује (*име и презиме, контактни телефон и професија*).

ЗАКЉУЧАК

Стављање у промет безбедних, ефикасних, квалитетних и што јефтинијих лекова унапређује национално здравље.

Циљ овог чланка је да обавести и подстакне здравствене професионалце колико је важна безбедна примена лекова која често зависи од тога да ли је нежељена реакција препозната и пријављена или не.

ЛИТЕРАТУРА

- Edwards R.: Pharmacovigilance-beyond 2000. Reaction weekly 2000;783:3-7.
- Kennedy D. L., Goldman S. A., Lillie R. B.: Spontaneous Reporting in USA. In:Storm B. Ed.; Pharmacoepidemiology. John Willey and Sons 2000:151-174.
- WHO - Alert No96. Information Exchange System, Geneva, 2000.
- Phenylpropanolamine risk of Hemorrhagic Stroke. Final Report of the Hemorrhagic Stroke Project, may 10, 2000.
- Horen et al. Adverse drug reactions and off-label drug use in a pediatric outpatients. Brit J Clun Pharmacol 2002; 54:665.
- European Agency for the Evaluation of Medicines Products. Post-Authorisation of Medicines for Human Use. Policy Paper on the implementation of the Electronic Transmission of individual Case Safety Reports for Medicinal Products for Human use Authorised in European Union. London, Jan. 22, 2002.
- Shakir S.: Concept for causality assessment. ISOP Training Course. Paris. January 11 2002.
- Meyboom R.H.B., Lindquist M., Egberts A.C.G., Edwards I. R.: Signal selection and follow-up in pharmacovigilance. Drug Safety, 2002, 25(6):458-465.
- The importance of Pharmacovigilance. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002, ISBN92415915 7. http://www.who.int/medicines/library/qsm/ip_booklet.pdf
- Meyboom R., Terzić B. and Olsson S.: International pharmacovigilance and WHO Collaborating Centre for International Pharmacovigilance in Uppsala. Farmakovigilanca i bezbedna primena lekova. Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, program svetske zdravstvene organizacije, Klinički centar Srbije, Monistarstvo zdravlja Republike Srbije. Vojnomedicinska Akademija, Beograd 2004:1-9.
- Meyboom R. and Stanulović M.: Pharmacovigilance; towards a safer use of medicines. Farmakovigilanca i bezbedna primena lekova. Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, program svetske zdravstvene organizacije, Klinički centar Srbije, Monistarstvo zdravlja Republike Srbije. Vojnomedicinska Akademija, Beograd 2004:10-17.
- Stanulović M.: Farmakovigilanca kod dece. Farmakovigilanca i bezbedna primena lekova. Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, program svetske zdravstvene organizacije, Klinički centar Srbije, Monistarstvo zdravlja Republike Srbije. Vojnomedicinska Akademija, Beograd 2004:32-37.
- WHO Pharmaceuticals Newsletter 2003 (3):1-6.
- Terzić B., Meyboom R., Đukić Q., Vučković Q.: Tipovi neželjenih reakcija lekova - terminologija u farmakovigilanci. Farmakovigilanca i bezbedna primena lekova. Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, program svetske zdravstvene organizacije, Klinički centar Srbije, Monistarstvo zdravlja Republike Srbije. VMA, Beograd 2004: 38-43.
- Vučković Q., Terzić B., Đukić Q., Antunović V.: Deset godina rada Nacionalnog centra za praćenje neželjena dejstva lekova. Farmakovigilanca i bezbedna primena lekova. Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, program svetske zdravstvene organizacije, Klinički centar Srbije, Monistarstvo zdravlja Republike Srbije. VMA, Beograd 2004:18-25.