

ФАРМАКОВИГИЛАНЦА

проф. др Слободан Јанковић

Увод у фармаковигиланцу

ДЕФИНИЦИЈЕ

Нежељене реакције на лекове (adverse drug reactions - ADRs) су врста нежељених догађаја везаних за лекове (adverse drug events - ADEs).

Нежељени догађаји везани за лекове обухватају нежељене реакције на лекове, грешке у лечењу и друге проблеме скопчане са лековима. Они су негативна страна јатрогеног ризика на који се мора рачунати када је индикована медикаментозна терапија.

Дефиниције СЗО

- © **Нежељена реакција** је штетна и ненамерно изазвана реакција која се јавља при примени уобичајених (профилактичких, дијагностичких или терапијских) доза лека.
Непостизање жељеног циља применом неког лека не спада у нежељене реакције.
- © **Нежељени догађај** је било која непожељна медицинска појава током терапије одређеним леком, која не мора бити у јасној, узрочно-последичној вези са применом лека
- © **Нежељено дејство** је било које ненамерно изазвано дејство лека које се јавља при примени уобичајених доза и повезано је са фармаколошким својствима лека

Дефиниције нежељених реакција на лекове

© The Food and Drug Administration (FDA)

нежељене реакције дефинише као неочекиване и/или оне које узрокују значајан морбидитет: имају смртни исход, угрожавају живот, захтевају хоспитализацију, доводе до инвалидитета, узрокују конгениталне аномалије или захтевају интервенцију да би се превенирало погоршање или трајно оштећење

Дефиниције нежељених реакција на лекове

- © **The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)** извештава о значајним нежељеним реакцијама. Нежељене реакције које узрокују обољење, захтевају додатно лечење, продужавају хоспитализацију, привремено или трајно узрокују инвалидитет или имају смртни исход се морају пријавити FDA.

Дефиниције нежељених реакција на лекове

© **The American Society of Health-System Pharmacist (ASHP)** дефинише значајне нежељене реакције као неочекивани, ненамерно изазван, непожељни или претерани одговор организма на лек, који:

1. захтева прекид примене лека
2. захтева измене у примени лека
3. захтева промену дозе
4. захтева хоспитализацију
5. пролонгира хоспитализацију
6. захтева додатно лечење
7. значајно компликује дијагнозу
8. лоше утиче на прогнозу лечења или резултира привременим или трајним оштећењима или смртним исходом

Према овој дефиницији, нежељене реакције не укључују зависност од лекова, злоупотребу и тровање лековима.

Нежељеним догађајима везаним за лек се могу сматрати и нежељена дејства, неподношење лека, идиосинкразија, токсичне реакције, алергијске реакције и реакције преосетљивости на лек

Нежељена дејства су ненамерно изазвана и непожељна али позната фармаколошка дејства лека и фреквенца којом се јављају се може предвидети.

Неподношење лека (интолеранција) је слаба реакција на лек која у малој мери мења или уопште не мења ток лечења.

Идиосинкразија је неочекивани одговор на примену уобичајене дозе лека.

Токсична реакција је предвидљиви одговор на веће дозе или концентрације лека у организму од препоручених.

Код алергијске реакције и реакције преосетљивости се ради о неуобичајеној осетљивости на лек имунолошке природе.

Дефиниције Агенције за лекове и медицинска средства Србије

- © **Нежељена реакција** је свака штетна и ненамерно изазвана реакција на лек која се појавила при примени уобичајене дозе лека (у сврху лечења, спречавања болести, постављања дијагнозе, обнове, побољшања или промене физиолошке функције), или при примени било које дозе лека у току клиничког испитивања

Дефиниције Агенције за лекове и медицинска средства Србије

- © **Озбиљна нежељена реакција** је штетна и ненамерно изазвана реакција на лек која има за последицу смрт, непосредну животну угроженост, инвалидност, болничко лечење, продужетак постојећег болничког лечења, конгениталне аномалије, односно дефект откривен по рођењу, или захтева интервенцијске мере у циљу спречавања наведених последица

Дефиниције Агенције за лекове и медицинска средства Србије

- © **Неочекивана нежељена реакција** је реакција на лек чија природа, озбиљност или исход нису познати, односно описани у сажетку карактеристика лека, или брошури за истраживача, и не могу се очекивати на основу познатих фармаколошких особина лека

Дефиниције Агенције за лекове и медицинска средства Србије

- © **Нежељени догађај** је нежељено искуство које се догодило у периоду примене лека и за које узрочно-последична веза са применом лека не мора да буде доказана. Нежељено искуство представља било који ненамеравани и нежељени знак (нпр. абнормални лабораторијски налаз), симптом или болест, временски повезан са применом лека

Дефиниције Агенције за лекове и медицинска средства Србије

- © **Озбиљни нежељени догађај** је нежељени догађај који има за последицу смрт, непосредну животну угроженост, инвалидност, болничко лечење, продужетак постојећег болничког лечења, конгениталне аномалије, односно дефект откривен по рођењу, или захтева интервенцијске мере у циљу спречавања наведених последица

Поделе нежељених реакција

Нежељене реакције се могу класификовати на 4 начина.

Класификација у односу на фармаколошко дејство лека разликује реакције типа А, Б, Ц и Д. Реакција А типа је нормално, али претерано фармаколошко дејство лека. Дозно је зависна и може се предвидети. Реакција Б типа није познато, предвидиво фармаколошко дејство лека и није дозно зависна. Ту спадају реакције преосетљивости или имунолошки одговор организма. Оне се могу поделити на реакције I типа (реакције које укључују IgE), II типа (цитотоксична реакција посредством IgG или IgM), III типа (реакције имуног комплекса посредством IgG) и IV типа (посредством ћелија). Реакције Ц типа се јављају код дуготрајне употребе лека. Реакције Д типа су одложене реакције (канцерогено дејство, тератогено дејство).

Поделе нежељених реакција

Класификација у односу на дозну зависност дели нежељене реакције на дозно-зависне и дозно-независне.

Класификација у односу на узрочно-последичну везу између лека и реакције на лек се базира на Нарањо подели узрочности: очигледна (јасно је да је лек узрок), вероватна (лек вероватно узрокује реакцију), могућа (изгледа да постоји веза између лека и реакције) и слаба узрочност (лек вероватно не узрокује реакцију).

Класификација у односу на степен оштећења или озбиљност реакције дели нежељене реакције на благе (пролазне, подношљиве), умерене и озбиљне (угрожавају живот или доводе до трајне неспособности или смрти)

Учесталост нежељених реакција

Учесталост нежељених реакција на лекове у општој популацији није позната, али се на основу достављених пријава може проценити за одређене групе пацијената. Тако у САД инциденца озбиљних нежељених реакција код хоспитализованих пацијената износи 6,7%, а фаталних 0,32%; око 5% хоспитализација је њима узроковано, а годишњи трошкови везани за нежељене реакције код хоспитализованих болесника износе 1,56 - 4 милијарди долара.

Фактори који предиспонирају појаву нежељених реакција на лекове

Фактори који предиспонирају појаву нежељених реакција се деле на факторе које се односе на лек и факторе који су везани за болесника.

Фактори који се односе на лек укључују дозу, облике лековитих препарата и начин примене и интеракције лекова.

Фактори који су везани за болесника укључују старосну доб, присуство других болести, генетику, пол, исхрану, истовремено узимање већег броја лекова и примену биљних препарата.

Фактори који се односе на лек

Доза

Нежељене реакције се могу јавити при узимању растућих доза лека. Проблеми везани за дозирање су најчешћи код лекова са малим терапијским индексом: дигоксина, антикоагулантних лекова, антиконвулзива, антиаритмика, цитостатика, бронходилататора, седатива и хипнотика.

Фактори који се односе на лек

Облици лекова, начин и техника примене

Многе нежељене реакције су последица локалне иритације или реакције преосетљивости везане за одређени начин примене лека.

Код оралне примене може доћи до локалне иритације гастроинтестиналног тракта.

Пример су улцерације на устима код цитостатика и оштећења на једњаку са поремећајем у пражњењу код примене ретардних таблета (нпр. препарати калијум хлорида са воштаним омотачем изазивају тешке улцерације једањака). До оштећења једњака може доћи код оралног уноса великих филм-таблета, капсула, великих ретардних таблета, препарата који се врло брзо растварају, као и узимања чврстих лековитих препарата непосредно пре спавања, уз недовољно течности.

Фактори који се односе на лек

Облици лекова, начин и техника примене

Локална иритација ткива се среће и код интрамускуларне примене, посебно када је рН лека различита од рН околног ткива, као и код слабо растворљивих препарата.

Погрешна техника примене интрамускуларних инјекција је најчешћи узрок локалних нежељених реакција.

Локална иритација коже се среће и при примени трансдермалних препарата (алкохол, нејонски сурфактанти и адхезиви су узрок)

Фактори који се односе на лек

Облици лекова, начин и техника примене

Реакција преосетљивости се може јавити на споредне састојке лека. Пример: синдром еозинофилија-миалгија због примеса триптофана у разним оралним препаратима. Други пример: анафилактоидне реакције на сурфактант „Cremaphor EL“ који се користи код паклитаксела.

Описана су и директна токсична дејства презерватива.

Пример: тешка метаболичка ацидоза и смрт одојчади због бензил алкохола који је саставни до бактериостатског раствора за испирање катетера.

Нежељене реакције се могу јавити при употреби одређених средстава која омогућавају интравенску апликацију лекова. Пример: пластични инфузиони сетови за интравенску примену нитроглицерина доводе до субтерапијског ефекта, услед дифундовања лека у пластичне цевчице.

Прекид примене неких лекова и увођење њима сродних може резултовати нежељеном реакцијом, услед различите биоискористљивости. Пример: терапија антиконвулзивима и хормонима штитасте жлезде.

Фактори који се односе на лек

Интеракције лекова

Процењује се да је 6,9% нежељених реакција последица интеракције лекова. Највероватније долази до промена у фармакокинетици лека, које се одражавају на његов метаболизам или излучивање, или су у питању промене у фармакодинамици, које доводе до синергизма или додатног дејства лека.

Фактори везани за болесника

Старосна доб, присуство других болести, генетика, пол, исхрана, истовремено узимање већег броја лекова и примена биљних препарата су фактори везани за болесника који повећавају вероватноћу појаве нежељених реакција

Фактори везани за болесника

Старосна доб: старе особе

Промене у фармакокинетици и фармакодинамици које настају код старих особа могу се одразити на дејство неких лекова, и сврставају их у групу болесника склону нежељеним реакцијама. Висок ризик од појаве нежељених реакција није последица само старости; већи утицај се приписује лошем стању услед разних болести. У просеку, старе особе болују од 5 или више болести, тако да је уобичајено узимање већег броја лекова. Процењује се да стара особа у току године добија 4,5 хроничне медикаментозне терапије и 13 рецепата. Показало се да код старих болесника слабе хомеостатски механизми и опадају физиолошке функције, што повећава ризик од нежељених догађаја, услед слабијег подношења лекова и стресних ситуација.

Фактори везани за болесника

Старе особе

Фаза фармакокинетице	Фармакокинетски параметри
Гастроинтестинална апсорпција	Пасивна дифузија и биоискористљивост већине лекова је неизмењена ↓ Активни транспорт и ↑ биоискористљивост неких лекова ↓ Први пролаз и ↑ биоискористљивост
Дистрибуција	↓ Волумен дистрибуције и ↑ концентрација лекова растворљивих у води ↑ Волумен дистрибуције и ↑ полу-живот лекова растворљивих у мастима ↓ или ↑ слободна фракција лекова који се у високом степену везују за протеине плазме
Излучивање преко бубрега	↓ Клиренс и ↑ полу-живот лекова који се брзо излучују ↓ Клиренс и ↑ полу-живот лекова који се излучују преко бубрега

Фактори везани за болесника

Старосна доб: деца

Код деце су 2 фактора од значаја за појаву нежељених реакција: разлике у фармакокинетици у односу на одрасле и начин примене лекова.

Иако су фармакокинетске разлике које одликују дечји узраст познате, оскудни су подаци о ефикасности и безбедности лекова код ове популационе групе. Остаје нејасно да ли су деца под већим ризиком од појаве нежељених реакција. Важно је запазити да је тек сваки четврти лек са ФДА листе индикуван код деце; често се деци дају лекови за које не постоје подаци о ефикасности и безбедности у дечјем узрасту.

Ризик од нежељених реакција расте када се облици лекова намењени одраслим особама мењају (нпр. разблажују или преобликују) да би се применили код деце.

Познавање разлика везаних за узраст (новорођенчад, деца, адолесценти), може превенирати нежељене реакције у педијатрији.

Студије ефикасности и безбедности лекова код деце даће неопходне податке и смањити ризик од нежељених реакција.

Фактори везани за болесника

Болести јетре

Код болести јетре јавља се повећана осетљивост на лекове који се метаболишу у јетри. Пример: због опадања хепатичног клиренса могу се јавити токсична дејства на ЦНС код теофилина, фенитоина и лидокаина, као и тровање ерготом код ерготамина.

Повећана осетљивост на лек код болести јетре може имати различиту етиологију: код антикоагулантне терапије се повећава ризик од крварења због смањене апсорпције К витамина или смањене синтезе фактора коагулације зависних од К витамина; код примене морфина и барбитурата расте ризик од депресије дисања и хепатичне енцефалопатије, код примене сулфонилуреје повећан је ризик од хипогликемије због смањене гликогенезе.

Обољења јетре могу узроковати хипоалбуминемију, због смањене синтезе албумина у јетри. Код лекова који се у великој мери везују за албумин (нпр. фенитоин), повећава се ризик од токсичних дејстава услед пораста слободне фракције лека.

Фактори везани за болесника

Болести јетре

Нема методе којом би се одредио степен оштећења јетре, и која би била од користи при дозирању. Зато се проверава вредност протромбинског времена (повећање), вредности билирубина (повећање) и/или смањење албумина. Ако постоји поремећај ових вредности, лекове који делују хепатотоксично и лекове на чије дејство утичу оштећења јетре треба избегавати

Фактори везани за болесника

Болести бубрега

Оштећење реналне функције повећава инциденцу нежељених реакција на лекове који се елиминишу преко бубрега. За разлику од болести јетре, прилагођавањем доза ових лекова минимализује се ризик од појаве нежељених реакција.

Фактори везани за болесника

Болести бубрега

Услед успореног излучивање преко бубрега, могу се јавити токсичне реакције у току примене аминогликозида, дигоксина, ванкомицина, хлорпропамида, H_2 -антагониста, алопуринола, литијума, инсулина и метотрексата.

Накупљање токсичних метаболита услед бубрежне инсуфицијенције доводи до нежељених реакција код примене меперидина – накупља се нормеперидин (токсични метаболит).

Пацијенти са уремијом показују повећану осетљивост на неке лекове. Пример: повећана осетљивост на депресоре ЦНСа – барбитурате, бензодиазепине, крварење на аспирин или варфарин, као и крварење при примени антибиотика који инхибирају агрегацију тромбоцита – карбеницилин, тикарцилин и пиперацилин.

Фактори везани за болесника

Остале болести

Теоретски, болести праћене хипоалбуминемијом могу узроковати нежељене реакције и довести до измењене реакцију на лекове који се у великом степену везују за протеине плазме

Присуство других болести може повећати ризик од нежељених реакција. Многе од њих спадају у фармаколошка дејства лека.

Пацијенти са алергијама у анамнези су такође под већим ризиком, због генетске склоности ка стварању имуноглобулина Е.

Фактори везани за болесника

Генетски фактори

Генетским разликама се могу објаснити неке нежељене реакције, услед измењене фармакокинетике или измењене осетљивости ткива на лек.

Промене у метаболизму лека су последица разлика у хидролизи, ацетилацији и оксидацији лекова у јетри.

Промене у фармакодинамици се манифестују претераним одговором и квалитативно различитим одговором организма на лек.

Генетски механизам	Лекови	Нежељена реакција
Фармакокинетика		
Ниска псеудохолинестераза у плазми	Сукцинилхолин	Продужена неуромишићна блокада која води у апнеју
Успорена ацетилација	Изонијазид Хидралазин, прокаинамид Фенелзин, сулфасалазин	Повећана инциденца периферне неуропатије; синдром налик лупусу; повећана склоност ка токсичним дејствима фенитоина Повећана инциденца синдрома налик лупусу Већа склоност ка нежељеним дејствима
Убрзана ацетилација	Изонијазид	Већа склоност ка хепатитису
Недостатак епоксид хидролазе	Фенитоин, карбамазепин, фенobarбитон	Синдром преосетљивости опасан по живот услед накупљања токсичних метаболита
Фармакодинамика		
Дефицит глукозо-6-фосфат дехидрогеназе	Аспирин, димеркапрол, хлорохин, хлорамфеникол, дапсон, хидроксихлорохин, налидиксна киселина, нитрофурантоин, пробенецид, кинин, хинидин, сулфонамиди	Хемолитичка анемија
Дефицит метхемоглобин редуктазе	Ацетаминофен, анестетици, хлорохин, дапсон, нитрити, сулфонамиди	Метхемоглобинемија
Абнормална регулација калцијума	Општи анестетици (халотан), миорелаксанти (сукцинилхолин)	Малигна хиперпирексија

Фактори везани за болесника

Пол

Према неким извештајима, жене су склоније појави нежељених реакција од мушкараца. Један од разлога је што жене узимају више лекова, други – разлике у фармакокинетици везане за пол.

Други извештаји не потврђују претходно, тако да сам пол није од великог значаја за појаву нежељених реакција.

Фактори везани за болесника

Исхрана

Исхрана утиче на појаву нежељених реакција, било услед интеракције лекова и хране или услед промена у фармакокинетици лека условљених нутриционим статусом.

Лек-храна интеракције доводе до промена у апсорпцији, излучивању или активности лекова.

Примери: апсорпцију тетрациклина смањују гвожђе, калцијум и магнезијум (хелација). Храна која мења рН урина утиче на излучивање лекова. Храна богата К витамином може инхибирати активност варфарина.

Лек-храна интеракције посебно су значајне код реналне инсуфицијенције.

Значајне лек-храна интеракције

Лек	Храна	Интеракције
Фенитоин	Алкохол	Повећан метаболизам фенитоина
	Ентерална исхрана	Смањена апсорпција фенитоина
Тетрациклини	Млечни производи	Смањена апсорпција тетрациклина
Теофилин	Кофеин	Могући токсични ефекти теофилина
Варфарин	Храна богата К витамином	Смањено антикоагулантно дејство варфарина
Хлорпропамид, толбутамид, толазамид, ацетохексамид, метронидазол	Алкохол	Реакција слична реакцији на дисулфирам
Транцилципромид	Храна богата тирамином	Хипертензивне кризе
Дисулфирам	Алкохол	Мучнина, бол у грудима, замагљен вид, вртоглавица, несвестица
Спиринолактон	Храна богата калијумом	Хиперкалемија

Фактори везани за болесника

Биљни препарати

Употреба биљних лекова је драматично порасла током деведесетих година. Уврежена је заблуда да природни производи не могу бити потенцијално штетни, за разлику од лекова који се прописују. Како ФДА нема утицаја на промет биљних лекова, ограничени су подци о њиховој ефикасности, нежељеним дејствима и интеракцијама са другим лековима.

Најчешће се биљни лек не узима као замена за прописане или непрописане лекове.

Пацијентама треба указати на чињеницу да здравствени радници не могу гарантовати састав и безбедну примену биљних лекова.

Примену биљног лека треба почети препорученом ефективном дозом и пријавити сваку неуобичајену реакцију, а при примени биљног лека истовремено са другим лековима пацијент треба да од фармацеута затражи информације о могућим интеракцијама (лек-биљни лек).

Нежељене реакције код 10 највише коришћених биљних препарата

Биљни препарат	Уобичајена примена	Нежељене реакције и интеракције
Ехинацеа	Лечење и превенција инфекција горњих респираторних путева, назеб	Оспа, свраб, вртоглавица, нејасна дуготрајна дејства на имунолошки систем
Кантарион	Блага до умерена депресија	ГИ тегобе, фотосензитивност. Благи серотонински синдром при употреби пароксетина, тразодона, сертралина и нефазодона. Може смањити ниво дигоксина. Може смањити ниво циклоспорина. Комбиновани орални контрацептиви – крварење.
Гинко билоба	Деменција	Благе ГИ тегобе, главобоља Интеракција са аспирином и варфарином (расте INR).
Бели лук	Хипертензија, хиперхолестеролемија	ГИ тегобе, гасови, рефлукс, мучнина, алергијске реакције и антитромбоцитно дејство. Интеракције са варфарином (расте INR).
Saw palmetto	Бенигно увећање (хиперплазија) простате	Ретке
Жен-шен	Опште побољшање здравља, сексуалне функције, атлетских способности, енергије и плодности	Високе дозе могу узроковати пролив, хипертензију, несаницу, узнемиреност и интеракцију са варфарином (смањење INR).
Ехинацеа + хидрастис (goldenseal)	Инфекције горњег респираторног тракта, назеб	Пролив, хипертензија, вазоконстрикција
Алоја	Локална примена код дерматитиса, херпеса, псоријазе и за зацељивање рана. Орална примена код констипације.	При локалној примени може успорити зацељивање ране. При оралној примени пролив и хипокалемија.
Сибирски жен-шен	Као код жен-шен	Може повисити ниво дигоксина и утицати на дејство варфарина (повишење INR)
Валеријана	Несаница, анксиозност	Замор, тремор, главобоља, парадиксална инсомнија (не препоручује се уз друге седативе/хипнотике)

Нежељена дејства лекова,
нежељени догађаји,
озбиљна нежељена дејства

Значај нежељених реакција

Нежељене реакције су главни клинички проблем

Једна мета-анализа указује да су нежељене реакције биле између 4. и 6. најчешћег узрока смрти у САД 1994. године. Велика проспективна студија у УК је показала да су нежељене реакције биле узрок 6,5% свих хоспитализација.

Нежељени догађаји продужавају хоспитализацију за 2 дана и повећавају трошкове за око 2500\$ по пацијенту.

Нежељене реакције имају и друге, индиректне ефекте, што им само повећава значај у савременој медицини.

Превенција нежељених реакција

Нежељене реакције значајно утичу на морбидитет и морталитет.

Скоро 95% нежељених реакција је А типа (предвидљиве), тако да се мерама за повећање квалитета могу избећи и превенирати. Сазнања о узрочно последичним везама и едукација пацијената могу помоћи у спречавању нежељених реакција. Боље документовање алергијских реакција (нпр. преко компјутера), повећање комплијансе и мере које би унапредиле прописивање и администрацију лекова такође помажу у превенцији нежељених реакција.

Систем превенције нежељених реакција

ASHP, АМА (Удружење медицинских радника Америке) и АНА (Удружење медицинских сестара Америке) су 1994. год. објавили препоруке за превенцију нежељених реакција у здравственом систему.

Систем здравствене заштите треба да:

1. омогући да особа која прописује лекове уноси податке (рецепт) директно у компјутерски систем
2. процени употребу машине за читавање бар кода у току издавања лекова
3. развија боље системе праћења и пријављивања нежељених реакција

Систем превенције нежељених реакција

4. примењује јединичну расподелу терапије и на фармацији засноване системе мешања лекова за интравенску примену
5. укључи фармацеуте у бригу о пацијенту кроз директну сарадњу са особама које прописују лекове и које их администрирају
6. на грешке у медикацији гледа као на пропусте система и трага за решењима која би их превенирала
7. осигура рутинску проверу прописаних лекова од стране фармацеута пре почетка терапије, као и заједничку одлуку лекара, фармацеута, медицинске сестре и других здравствених радника кад год је безбедност пацијента у питању

Озбиљна нежељена дејства

Нас највише брину **озбиљна** нежељена дејства, која доводе до неке од следећих последица:

- ◎ смрти
- ◎ хоспитализације
- ◎ продужене хоспитализације
- ◎ инвалидитета
- ◎ опасности по живот
- ◎ малигне болести или
- ◎ урођене аномалије

Озбиљна нежељена дејства

Озбиљна нежељена дејства неког лека се морају хитно пријавити:

- ⊙ Етичком одбору који је одобрио извођење клиничке студије тог лека и Агенцији за лекове (ако се ради о леку који још није добио дозволу за промет)

или

- ⊙ само Агенцији за лекове, ако је лек већ у промету

Хитна пријава омогућава релативно брзо предузимање регулаторних мера од стране агенције за лекове (нпр. увођење обавезних упозорења, ограничавање индикационог подручја, повлачење лека из промета), чиме се спречава појава већег броја озбиљних нежељених дејстава у популацији.

Озбиљна нежељена дејства

Такође, за сваки лек који издајемо пацијенту, потребно је да познајемо озбиљна нежељена дејства која може изазвати, да упозоримо пацијента на њих и упознамо га са начинима њихове превенције (нпр. пацијенти који примају сулфонамиде треба да узимају доста течности, како би се спречила кристализација сулфонамида у тубулима бубрега и њихово оштећење).

Шта је SUSAR?

Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) су озбиљне нежељене реакције неочекиване по природи или тежини. Термин „тежина“ се користи да опише интензитет нежељеног догађаја и не значи исто што и „озбиљност“, јер се тај термин односи на пацијента или исход нежељеног догађаја.

Нежељена реакција се сматра неочекиваном ако степен или природа реакције нису у складу са описом у сажетку карактеристика лека или брошури за истраживача.

НЕЖЕЉЕНИ ДОГАЂАЈ

озбиљан

није озбиљан

озбиљност

озбиљан нежељени догађај

нежељени догађај

узročност

везан за лек

није везан

везан за лек

није везан

озбиљна
нежељена
реакција

озбиљан
нежељени
догађај

нежељена
реакција

нежељени
догађај

очекиваност

очекивана

неочекивана

озбиљна
нежељена
реакција

сумња на
неочекивану
озбиљну
нежељену
реакцију

Пријава неочекиване озбиљне нежељене реакције (SUSAR)

Фаталне или по живот опасне неочекиване нежељене реакције испољене у току клиничког испитивања лека се морају пријавити Националном центру за фармаковигиланцу (Агенцији за лекове) хитно, односно најкасније 7 дана од дана првог сазнања (иницијалне пријаве). Наредна пријава (додатне, даље информације) се мора доставити најкасније 8 дана од дана достављања прве пријаве.

Све остале озбиљне неочекиване нежељене реакције је обавезно пријавити, најкасније 15 дана од дана првог обавештења о нежељеној реакцији.

Нежељени догађај и нежељена реакција на лек

Када запазимо неку нежељену појаву код пацијента који узима лек, нисмо одмах сигурни да је баш тај лек проузроковао примећену појаву. Зато у почетку такве појаве називамо „**нежељеним догађајима**“. Тек када утврдимо узрочно-последичну везу између лека и појаве можемо користити термин „**нежељене реакције**“. При утврђивању узрочно-последичне везе посебно обраћамо пажњу на следеће елементе:

- ⊙ Временски интервал од примене лека до појаве НД?
Ако је нежељени догађај настао за време примене лека, или ускоро после престанка примене, вероватније је последица примене лека, него неког другог фактора.
- ⊙ Dechallenge - Шта се дешава по престанку примене лека?
Ако се нежељени догађај повлачи после престанка његове примене, вероватно се ради о нежељеној реакцији.

Нежељени догађај и нежељена реакција на лек

- ⊙ **Rechallenge** - Шта се дешава после поновне примене лека?
Ако после поновне примене лека опет уочимо нежељени догађај, веома је велика вероватноћа да је њиме проузрокован.
- ⊙ Да ли постоје алтернативни узроци НД?
Ако нема другог објашњења за појаву нежељеног догађаја, лек остаје највероватнији узрочник.
- ⊙ Да ли је такво нежељено дејство већ описано?
Искуства других са применом лека кога прати нежељени догађај су нам увек од користи за утврђивање узрочности.
- ⊙ Да ли постоји лабораторијска потврда?
На пример, пораст аминотрансфераза у крви болесника који је добио мучнину и повраћање за време примене лека, значајно сугерише да је дошло до хемијског хепатитиса.
- ⊙ Да ли постоји одговарајуће биолошко објашњење настанка нежељеног дејства лека, тј. да ли можемо наслутити механизам настанка нежељеног дејства?

Учесталост и врсте
нежељених дејстава лекова:
А, Б и Ц

Подела нежељених реакција

Све нежељене реакције се према механизму настанка могу сврстати у три велике групе:

- А** – НР, које се могу предвидети на основу механизма дејства лека (нпр. сувоћа уста и ретенција урина код примене трицикличних антидепресива, због њиховог антимускаринског дејства);
- Б** – бизарне НР, које су непредвидиве, ретке, не зависе од дозе, обично су озбиљне (нпр. агранулоцитоза код бета-лактамских антибиотика);
- Ц** – НР, које имитирају обољења (нпр. ретоперитонеална фиброза која настаје после дуготрајне примене бромокриптина или каберголина);)

Учесталост нежељених реакција

Учесталост нежељених дејстава неког лека варира: нека се јављају чешће од других. Да бисмо имали оријентацију колико је вероватно да ће се појавити неко нежељено дејство одређеног лека, она се могу по учесталости сврстати у:

- ◎ **врло честа:** јављају се код више од 10 % болесника;
- ◎ **честа:** јављају се код 1 – 10 % болесника;
- ◎ **нису честа:** јављају се код 0.1 – 1 % болесника;
- ◎ **ретка:** јављају се код 0.01 одсто – 0.1 % болесника, и
- ◎ **врло ретка** нежељена дејства: јављају се код мање од 0.01 % болесника.

Нежељене реакције А типа

Механизам настанка нежељених дејстава типа А подразумева претерану или асинхрону активацију рецептора на које лек делује и када изазива жељено дејство, због кога је и примењен. Због претеране или асинхроне активације лек ће пореметити физиолошке функције организма, и довести до оштећења.

Класичан пример нежељених дејстава типа А су бројна нежељена дејства која могу имати кардиотонички гликозиди. Ови лекови инхибирају активност натријум-калијум АТП-азе, мембранске „пумпе“ која избацује натријум, а убацује калијум у ћелије. Делимична деполаризација мембране ћелије до које долази због инхибиције натријум-калијум АТП-азе омогућава ефикаснији улазак калцијума у ћелије миокарда и снажнију контракцију. Међутим, натријум-калијум АТП-аза се налази и у мембрани већине других ћелија хуманог организма. Кардиотонички гликозиди неселективно инхибирају ову пумпу и у ћелијама других ткива, као што је нервно, на пример. Дакле, због истог механизма дејства којим кардиотоници делују на миокард, доћи ће до поремећаја рада натријум-калијум пумпе у нервном ткиву, делимичне деполаризације и активације неурона. Последице активације неурона могу бити конфузно стање, психичке манифестације налик на оне које се јављају код психоза, виђење жутог халоа око предмета, и друга нежељена дејства.

Фактори који утичу на НР типа А

На учесталост појаве нежељених дејстава типа А може утицати више фактора:

Старост пацијента је веома значајан фактор. Централна нежељена дејства кардиотоника чешће јављају код старих особа, јер је централни нервни систем старих због атрофије и губитка неурона знатно осетљивији на блокаду натријум-калијум АТП-азе и активацију неурона.

Способност организма да излучи унети лек такође ће утицати на могућност да се испоље нежељена дејства. Особа са умереном или тешком инсуфицијенцијом бубрега је далеко више склона да доживи оштећење слуха када јој се примени неки аминогликозидни антибиотик него особа са нормалном функцијом бубрега.

Генетски дефект који смањује активност ензима што учествују у метаболизму лека ће такође значајно повећати могућност настанка нежељеног дејства тог лека. Тако особе које због мутација имају смањену активност ензима ацетилазе у јетри знатно спорије метаболишу хидралазин, директни вазодилататор који се користи у лечењу хипертензије у трудноћи. Код таквих особа уобичајена доза хидралазина ће довести до претераног пада притиска, тј. до хипотензије као нежељеног дејства, јер ће се у организму накупити већа количина лека, која ће испољити већи ефекат.

Фактори који утичу на НР типа А

Интеракције лекова такође могу бити фактор који ће допринети појави нежељених реакција тип А.

Један од најпознатијих примера је интеракција антихистаминика терфенадина и антибиотика еритромицина. Терфенадин и еритромицин се метаболишу у јетри преко цитохрома ЦИП3А4, али еритромицин има својство и да инхибира овај ензим. Код истовремене примене ова два лека, еритромицин ће инхибирати цитохром ЦИП3А4 и тиме јако успорити елиминацију терфенадина. Због тога ће се терфенадин нагомилати у организму и знатно јаче деловати на миокард, ометајући процес реполаризације комора и продужавајући QT интервал; као последица продужетка QT интервала, може настати коморска тахикардија и прећи у фибрилацију. Дакле, због интеракције са еритромицином, терфенадин се накупља у организму и испољава свој ефекат на мембрански потенцијал много интензивније него иначе, доводећи до нежељеног дејства.

Нежељене реакције Б типа - поремећај метаболичких путева

Постоји више механизма који су одговорни за настанак нежељених реакција типа Б. Можда је најзначајнији поремећај метаболичких путева који нормално трансформишу лек до неактивних (тзв. „биоинактивација“) или активних (тзв. „биоактивација“) метаболита.

Овај поремећај може бити узрокован генетским дефектом или утицајем околине. У оба случаја лек се може метаболисати спорије но иначе, због чега се накопља и сам делује на рецепторе и енземе на које иначе у нормалним концентрацијама не делује, или се може метаболисати брже до активних метаболита, који затим делују на рецепторе и енземе разних ткива изазивајући нежељена дејства.

Нежељене реакције Б типа - поремећај метаболичких путева

Пример оваквог механизма настанка нежељене реакције типа Б је поремећај метаболизма парацетамола. При терапијским дозама, 90% парацетамола се коњугује са глукуронском киселином или сулфатом, стварајући нетоксичне метаболите. Око 10% се оксидише на цитохромима, претварајући се у хипер-реактивну супстанцу Н-ацетил п-бензохинонеимин („биоактивација“), која делује на бројне функционалне протеине ћелија јетре инактивирајући их, и доводећи до некрозе. У нормалним условима, глутатион из јетрених ћелија као антиоксиданс успешно неутралише Н-ацетил п-бензохинонеимин, тако да не долази до оштећења хепатоцита. Али код хроничних алкохоличара, ниво глутатиона у јетри је снижен, а активност цитохрома повишена, што све доводи до накупљања Н-ацетил п-бензохинонеимина и при узимању терапијских доза парацетамола. Тако хронични алкохоличари могу добити некрозу јетрених ћелија после узимања уобичајене терапијске дозе парацетамола, тј. појавиће се хепатотоксичност као нежељено дејство парацетамола типа Б.

Нежељене реакције Б типа - имунолошки механизам

Други чест механизам настанка нежељених реакција типа Б је **алергијске природе**. Лек представља супстанцу страну организму човека, коју он може толерисати или покушати да елиминише имунолошким механизмом. Ако се организам „одлучи“ на одстрањивање лека, онда се развија имунолошки одговор на лек, тј. алергијска реакција. Лек се обично веже за неки од макромолекула, најчешће протеина, и тако формира нестабилни конгломерат који називамо антигеном. Макрофази и друге антиген-презентујуће ћелије узимају у себе антигене, а затим их на својој мембрани презентују ЦД4 Т-лимфоцитима заједно са главним комплексом ткивне компатибилности тип 2 (МНС класа II). Ћелије већине ткива такође могу узети у себе антиген, а затим га презентовати ЦД8 Т-лимфоцитима на својој мембрани заједно са главним комплексом ткивне компатибилности тип 1 (МНС класа I).

Нежељене реакције Б типа - имунолошки механизам

После контакта Т лимфоцита са антигеном на мембрани других ћелија долази до активације и диференцијације Т лимфоцита у: Т-помоћничке 1, Т-помоћничке 2, Т цитотоксичне 1 и Т цитотоксичне 2 лимфоците. Т-помоћнички 1 и Т-цитотоксични 1 лимфоцити учествују у ћелијском имуном одговору који обично има локални карактер, док Т-помоћнички 2 и Т-цитотоксични 2 лимфоцити стимулишу Б-лимфоците да стварају антитела против антигена (лека) који их је активирао. Услед развоја имуног одговора долази до оштећења ткива и органа.

Бројни су примери нежељених дејстава лекова тип Б која настају имунолошким (алергијским) механизмом. Међу најупечатљивијим примерима су Стивен-Џонсонов синдром после примене ламотригина и хепатитис изазван поновљеном применом општог анестетика халотана.

Нежељене реакције типа Ц

Нежељена дејства лекова тип Ц најчешће настају директним токсичним дејством лека на одређено ткиво, при чему је токсично дејство блажег карактера, па је потребно да се лек примењује доста времена да би се приметила оштећења. Због продуженог тока ова нежељених дејстава често подсећају на одређене болести или на обољења појединих органа настала из других разлога (а не због лекова). За нежељена дејства типа Ц се стога каже да имитирају болести или обољења појединих органа.

Пример нежељеног дејства типа Ц би било **оштећење функције бубрега** после дугогодишње примене нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ). Пацијент који дуго година узима НСАИЛ, временом ће услед хроничног поремећаја циркулације у бубрегу добити знаке и симптоме бубрежне инсуфицијенције, коју лекари често неће повезати са лековима, већ ће је приписати неком другом узорку. Тек после пажљиве анализе пацијента може се схватити узрочно последична веза између НСАИЛ и хроничне инсуфицијенције бубрега.

Нежељене реакције типа Ц

Нежељено дејство сличног типа је **ретроперитонеална фиброза** услед дугогодишње примене великих доза бромокриптина. Овај лек за хиперпролактинемију или Паркинсонову болест стимулише пролиферацију фибробласта и стварање колагена у ретроперитонеалном простору, што временом стеже и сужава уретере, резултирајући хидронефрозом. Ако се не обрати пажња на дугогодишњу примену бромокриптина, лако се може поверовати да је ретроперитонеална фиброза последица неког патолошког процеса који нема везе са лековима. Слично се дешава и са **акутним панкреатитисом** који може настати као последица примене метилдопе или тетрациклина.

Спонтано пријављивање нежељених дејстава лекова

Спонтано пријављивање нежељених реакција

Спонтано пријављивање подразумева добровољно пријављивање НР на лекове у промету, које су се испољиле у току лечења. Спонтано пријављивање врше здравствене установе и здравствени радници.

- ⊙ Пријављује се свака нежељена реакција или сумња на њу за лек који је мање од 5 година на тржишту
- ⊙ После 5 година се пријављују само неочекиване нежељене реакције
- ⊙ Нежељене реакције се пријављују Националном центру за фармаковигиланцу (у оквиру Агенцији за лекове и медицинска средства Србије)

Шта обухвата спонтано пријављивање?

Спонтано пријављивање је од највећег значаја за откривање нежељених реакција. Обавља се на три нивоа:

- ◎ Пријављивање нежељених реакција ФДА у склопу клиничких испитивања нових лекова
- ◎ Пријављивање од стране медицинских радника
- ◎ Пријављивање од стране пацијената ФДА или произвођачу

Карактеристике спонтаног пријављивања

Клиничко испитивање нових лекова не може обезбедити потпуно безбедну примену истих. У трећој фази кл. испитивања ограничења су релативно мали узорак, кратко трајање испитивања, одређена популација (нпр. геријатријска или педијатријска), одређено здравствено стање пацијента (пацијенти без компликација) и ограничене моћи откривања нежељених реакција.

Спонтано пријављивање је посебно важно у раном постмаркетиншком периоду, како би се забележиле претходно неуочене нежељене реакције и предузеле одговарајуће мере.

Карактеристике спонтаног пријављивања

Додатне предности спонтаног пријављивања су откривање екстремно ретких нежељених реакција и могућност откривања ризичних подгрупа.

У циљу подстицања развоја спонтаног пријављивања ФДА је оформила MedWatch, коме се може послати факс, телефонирати или приступити сајту (<http://www.fda.gov./medwatch/>).

Недостаци спонтаног пријављивања нежељених реакција ФДА су и недовољно и прекомерно пријављивање. Прекомерно пријављивање се јавља код скоро одобрених лекова и делимично је последица рекламе.

ОБРАЗАЦ ЗА ПРИЈАВЉИВАЊЕ НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК

Извештач: Контакт-телефон:	Агенција за лекове и медицинска средства Србије Национални центар за фармаковигиланцу	
Специјалност	Адреса:	Телефони:
Потпис Датум	Војводе Степе 458, 11152 Београд, Република Србија	011 3951145 Тел./Факс: 0113951130

I. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА

1. Иницијали (шифра)	1а. Држава	2. Датум рођења	2.1. Телесна маса у кг	3. Пол	4-6. Време када су се реакције појавиле	8-12. Исход нежељених реакција
		Дан Месец Година		<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж	Дан Месец Година	<input type="checkbox"/> Смрт <input type="checkbox"/> Укључена или продужена хоспитализација <input type="checkbox"/> Трајно оштећење или инвалидност <input type="checkbox"/> Животна угроженост <input type="checkbox"/> Конгенитална аномалија <input type="checkbox"/> Опоравак <input type="checkbox"/> Непознат
7 - 13. ОПИС НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА (укључујући релевантна испитивања и лабораторијске налазе):						

II. ПОДАЦИ О СУСПЕКТНОМ ЛЕКУ

14. ЛЕК ЗА КОЛИ СЕ СУМЊА ДА ЈЕ УЗРОКОВАО НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ (заштитени назив, ИИН, облик и јачина):		20. ДА ЛИ СУ РЕАКЦИЈЕ ПРЕСТАЛЕ НАКОН ОБУСТАВЕ ЛЕКА
15. РЕЖИМ ДОЗИРАЊА:	16. НАЧИН ПРИМЕНЕ ЛЕКА:	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> непознато
17. ИНДИКАЦИЈЕ:		21. ДА ЛИ СУ СЕ РЕАКЦИЈЕ ПОЈАВИЛЕ ПОСЛЕ ПОНОВНОГ ДАВАЊА ЛЕКА
18. ПОЧЕТАК И КРАЈ ПРИМЕНЕ ЛЕКА (од/до):	19. УКУПНО ВРЕМЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА:	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> непознато

III. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИМ ЛЕКОВИМА

22. ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИ ЛЕКОВИ, ИНДИКАЦИЈЕ, РЕЖИМИ ДОЗИРАЊА И ДАТУМИ ПРИМЕНЕ - од/до (лекови коришћени за контролу реакције се не наводе):
23. ДРУГА РЕЛЕВАНТНА СТАЊА (нпр. други налази, алергије, трудноћа са последњим месецом менструације, итд.):

IV. ОСТАЛИ ПОДАЦИ

24а. НАЗИВ И АДРЕСА ПРОИЗВОЂАЧА ЛЕКА / НОСИОЦА ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ:	24б. БРОЈ СЕРИЈЕ ЛЕКА:	(КОД КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ НАВЕСТИ БРОЈ ПРОТОКОЛА, БРОЈ ОДОБРЕЊА И НАЗИВ):
24с. ДАТУМ КАДА ЈЕ ПРОИЗВОЂАЧ / НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ / СПОНЗОР ДОБИО ОВУ ПРИЈАВУ:	24д. ИЗВОР ПОДАТАКА: <input type="checkbox"/> КЛИНИЧКА СТУДИЈА <input type="checkbox"/> ЛИТЕРАТУРА <input type="checkbox"/> ЗДРАВСТВЕНИ СТРУЧЊАК <input type="checkbox"/> ОСТАЛО	
ДАТУМ ДОСТАВЉАЊА ОВЕ ПРИЈАВЕ АГЕНЦИЈИ:	25а. ВРСТА ПРИЈАВЕ <input type="checkbox"/> ПРВА <input type="checkbox"/> НАРЕДНА	

ДОДАТНЕ ИНФОРМАЦИЈЕ МОГУ БИТИ ПРИЛОЖЕНЕ НА СЛЕДЕЋОЈ СТРАНИ СА ОЗНАКОМ ПОЉА НА КОЈЕ СЕ ОДНОСЕ!

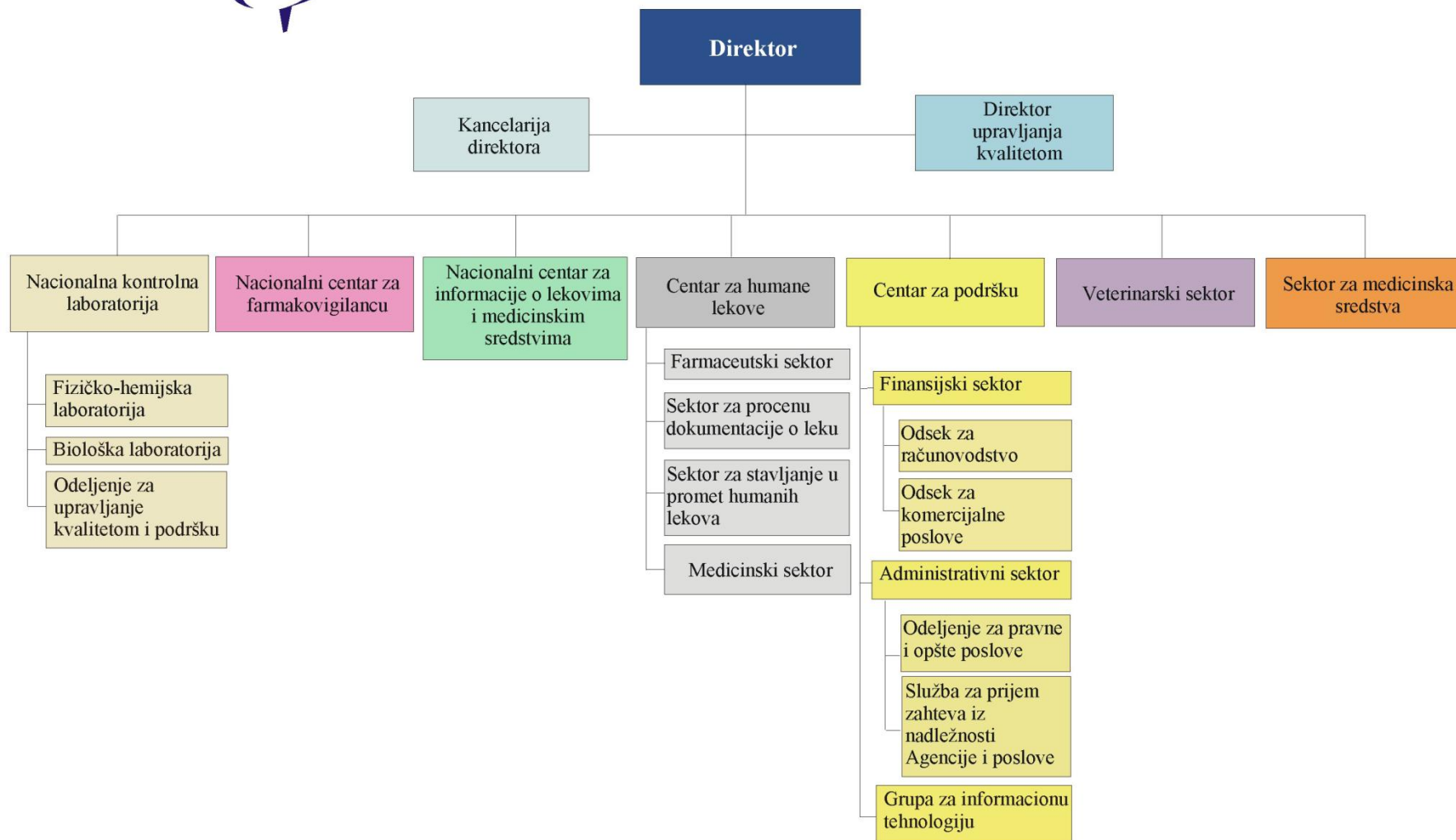
Немојте одустати, ако вам неки подаци недостају - довољна је само сумња на нежељену реакцију.
Нека вам не буде тешко да попуните образац - подаци могу бити значајни за безбедну примену лекова.

Пошаљите попуњен образац на горе наведену адресу - нису неопходни сви подаци.

Структура и функционисање Националног центра за нежељена дејства лекова



AGENCIJA ZA LEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA SRBIJE



Делатности Националног центра за фармаковигиланцу

Континуирано праћења нежељених дејстава лекова обавља се:

- кроз спонатно пријављивање нежељених реакција на лекове
- прикупљањем и проценом пријава здравствених радника о нежељеним реакцијама у току лечења болесника
- пријављивањем нежељених реакција у току клиничких испитивања и
- проценом периодичних извештаја о нежељеним реакцијама на лекове у постмаркетиншком периоду достављених у складу са прописима од стране одговорних лица за фармаковигиланцу произвођача лекова (Periodic Safety Update Reports - PSURs).

Делатности Националног центра за фармаковигиланцу

Национални центар такође је у континуираној сарадњи и вези посредством вигибазе са колаборативним центром Светске здравствене организације за праћење нежељених реакција лекова у Упсали. Стручњаци центра редовно присуствују информативним и едукативним скуповима у овој области, као и годишњим састанцима земаља чланица Међународног центра у Упсали и других.

Значај Националног центра

Национални центар за фармаковигиланцу, евиденцијом и проценом свих пријављених нежељених реакција на лекове, проценом узрочно-последичне повезаности између примене лека/медицинског средства и нежељених реакција, идентификацијом потенцијалних сигнала, утврђивањем фактора ризика, проценом инциденције, као и израдом других значајних периодичних анализа пријављених нежељених реакција, доприноси да примењена фармакотерапија обезбеди постизање жељеног терапијског ефекта уз минималан ризик од нежељених реакција лекова.

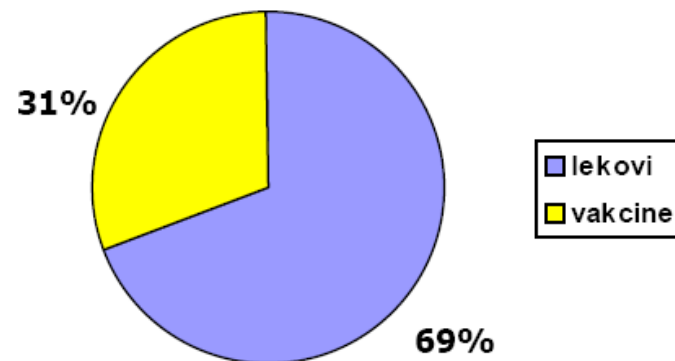


SPONTANO PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH REAKCIJA U 2008. GODINI

1. STRUKTURA PRIJAVA

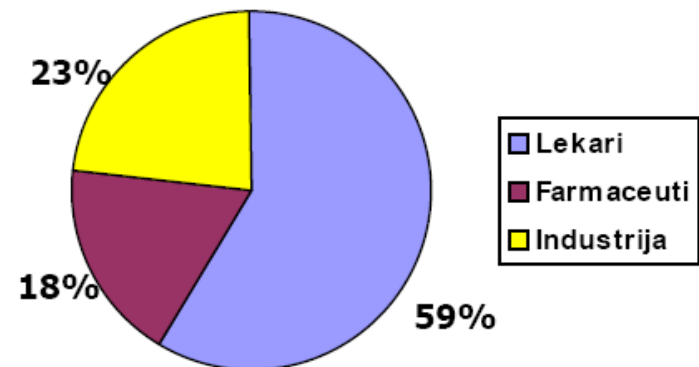
Ukupno je prijavljeno 423 slučaja neželjenih reakcija na lekove, uključujući i vakcine.

broj prijava	lekovi	vakcine
423	291	132



3. IZVOR PRIJAVA NEŽELJENIH REAKCIJA NA LEKOVE

Lekari	170
Farmaceuti	53
Industrija	68



LEKARI

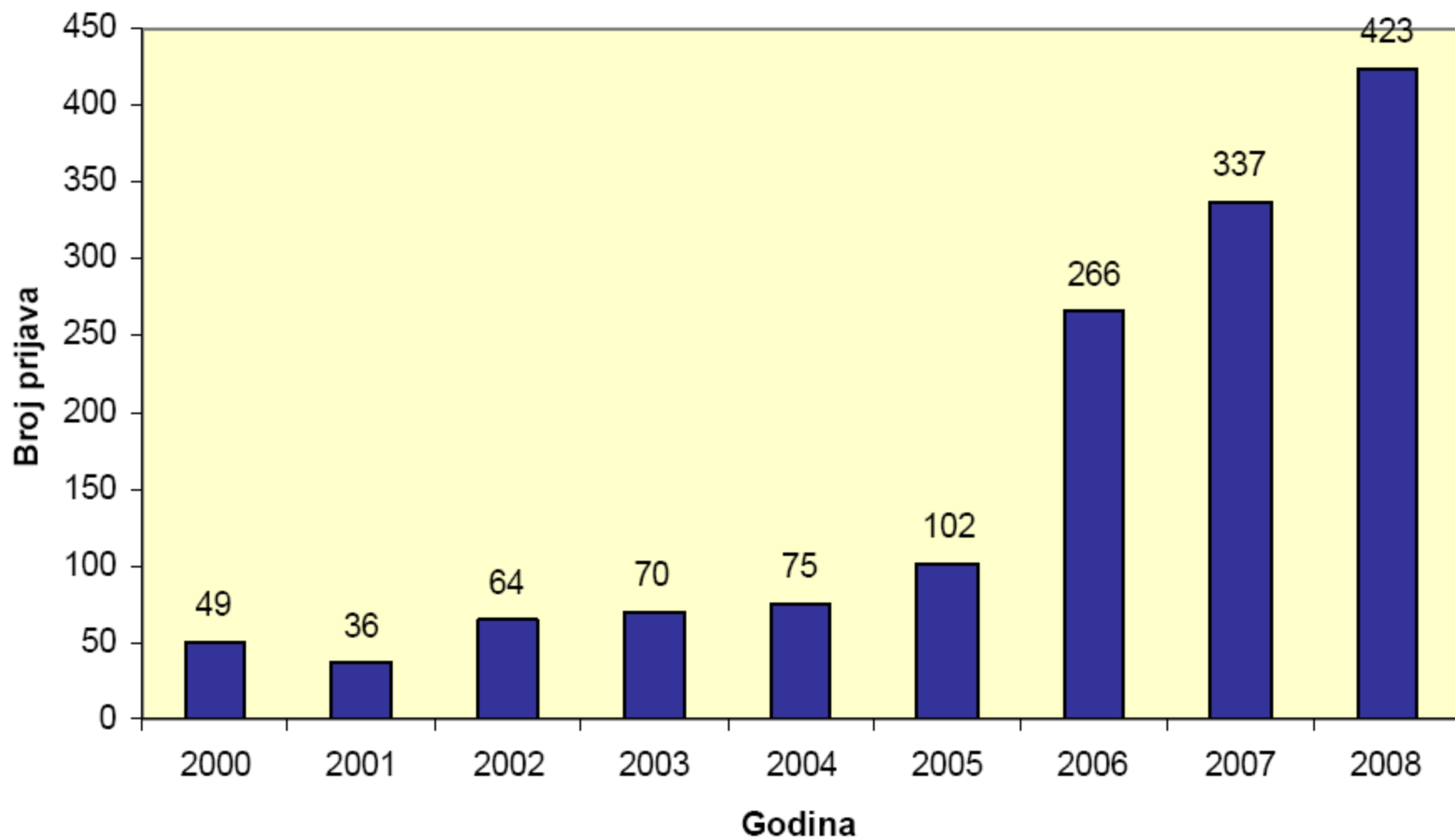
IZZDIO Vojvodine	20	ZC Užice	2
ZC Sombor	20	Gradski zavod za gerontologiju Bgd	2
KC Kragujevac	19	DZ Kovin	2
KC Srbije	17	DZ Vračar	2
KC Niš	15	KC Bežanijska kosa	2
Inst. za majku i dete "dr Vukan Čupić"	9	DZ Savski venac	1
DZ Žabalj	6	DZ Lajkovac	1
ZZZZ studenata Beograd	6	DZ Sečanj	1
DZ Šabac	6	DZ Bela Palanka	1
Nepoznato	6	Opšta bolnica Subotica	1
VMA	5	ZC Valjevo	1
DZ Novi Sad	4	KC Novi Sad	1
DZ Srbobran	3	ZC Pozarevac	1
ZC Kraljevo	3	ZZZZ radnika železnice Srbije	1
DZ Zrenjanin	2	DZ Niš	1
DZ Bečej	2	DZ Novi Beograd	1
ZC Surdulica	2	ZC Zaječar	1
ZC Kladovo	2	Specijalna bolnica za bolesti zavisnosti	1

Ukupno: 170

NAJČEŠĆE PRIJAVLJIVANE NEŽELJENE REAKCIJE

osip	49	edem	11
nauzeja	31	kašalj	9
pruritus	29	hipertenzija	9
urtikarija	26	drhtavica	9
crvenilo	24	preznojavanje	9
dijareja	24	zujanje u ušima	8
glavobolja	20	malaksalost	8
povraćanje	18	edem lica	8
eritem	15	bol u mišićima	8
vertoglavica	14	hipotenzija	8
gušenje	13	povišena telesna temperatura	8

GRUPE LEKOVA**Br prijava****%****Antibakterijski lekovi za sistemska primenu****76****25.33%****Antineoplastici****37****12.33%****Blokatori kalcijumskih kanala****14****4.67%****Analgetici****13****4.33%****Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem****13****4.33%****Antiepileptici****12****4.00%****Antikoagulansi/Antitrombotici****12****4.00%****Hipolipemici****11****3.67%****Antipsihotici****10****3.33%****NSAIL****9****3.00%****Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnoj bolesti pluća****9****3.00%****Imunosupresivna sredstva****6****2.00%****Terapija bolesti tireoideje****5****1.67%****Antidepresivi****5****1.67%****Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi****4****1.33%****Antidijabetici****4****1.33%**



Комисија Националног центра

- Комисију за нежељена дејства лекова чине експерти Агенције за лекове, професори медицинских и фармацеутских факултета
- Комисија даје стручну помоћ Националном центру када је то неопходно
- Састаје се неколико пута годишње

Утврђивање каузалности нежељених дејстава лекова

Кад се примети могући нежељени догађај, непоходно је проценити да ли постоји узрочно-последична веза између њега и лека који се примењује, тј. да ли је каузалност мало вероватна, могућа, вероватна или јасна.

Да не би дошло до забуне, пре процене каузалности неопходно је доћи до следећих података:

- ⊙ природе нежељеног догађаја
- ⊙ назива наведеног лека
- ⊙ осталих потенцијалних узрока и
- ⊙ временске повезаности нежељеног догађаја са применом лека

На основу историје болести, физикалних налаза и резултата дијагностичких процедура се закључује о осталим потенцијалним узроцима нежељеног догађаја.

Проценом каузалности
се може:

смањити неслагање
између проценитеља

класификовати
повезаност
(семиквантитативно)

оценити индивидуална
пријава

вршити едукација /
побољшати научна
процена

Проценом каузалности
се не може:

тачно, квантитативно
одредити повезаност

распознати који су
случајеви валидни а који
нису

доказати веза између
лека и нежељеног
догађаја

одредити колико је лек
допринео развоју
нежељеног догађаја

неизвесно учинити
извесним

Подаци од значаја за процену каузалности

- ◎ Старосна доб, пол и историја болести
- ◎ Суспектни лек и остали примењивани лекови, дозе, начин примене, почетак и престанак примене, индикације за примену
- ◎ Опис нежељеног догађаја, укључујући клиничке податке, лабораторијске резултате и податке о „нападу“ (или „затишју“)
- ◎ Лечење, ток и исход

4 критеријума процене

- ⊙ Временска повезаност (и просторна) између примене лека и нежељеног дејства
- ⊙ Фармакологија лека (својства, позната нежељена дејства)
- ⊙ Медицинска прихватљивост (карактеристични знаци и симптоми, лабораторијски налази, патолошки налази)
- ⊙ Могућност или искључивање других узрока

Нарањо скор

Поузданост процене каузалности се повећава коришћењем алгорита каузалности, који има низ клиничких питања. Нпр. Нарањо алгоритам се састоји од низа клиничких питања фокусираних на временску и доза-одговор повезаност, претходну појаву дате нежељене реакције, повлачење по прекиду примене лека и поновну појаву на увођење лека, токсичне концентрације лека у крви, одговор на плацебо, постојање алтернативних узрока и на објективно евидентирање нежељеног догађаја.

У циљу свођења неслагања у проценама на минимум, бројне здравствене институције и ФДА користе исти алгоритам каузалности.

Нарањо скор каузалности

	Да	Не	Не знам
1. Да ли је ова нежељена реакција већ пријављивана?	+1	0	0
2. Да ли се нежељени догађај појавио после примене сумњивог лека?	+2	-1	0
3. Да ли је нежељена реакција почела да се повлачи после прекида примене лека или на примену специфичног антагонисте?	+1	0	0
4. Да ли се нежељена реакција поново јавила када је лек поново уведен у терапију?	+2	-1	0
5. Да ли постоје алтернативни узроци (осим лека) који би самостално могли да изазову описану реакцију?	-1	+2	0
6. Да ли се реакција јавила и после примене плацеба?	-1	+1	0
7. Да ли су у крви измерене токсичне концентрације сумњивог лека?	+1	0	0
8. Да ли је реакција добила тежи облик са повећањем дозе, или постала блажа после смањења дозе?	+1	0	0
9. Да ли је пацијент раније имао сличну реакцију на исти или сличан лек?	+1	0	0
10. Да ли је ова нежељена реакција објективно евидентирана?	+1	0	0

Скор:

Скор: јасна каузалност ≥ 9 ; вероватна 5-8; могућа 1-4; спорна ≤ 0

Категорије каузалности према СЗО

1. Поуздана каузалност

- ⊙ Нежељени догађај или абнормални лабораторијски налаз, уз могућност временског повезивања са уносом лека
- ⊙ Нежељени догађај се не може објаснити болешћу или применом других лекова
- ⊙ Постоји одговор на повлачење лека (фармаколошки, патолошки)
- ⊙ Нежељени догађај је јасно фармаколошки или феноменолошки (објективан и специфичан медицински поремећај или препознатљива фармаколошка појава)
- ⊙ Јавља се на поновну примену лека (ако је неопходно)

Категорије каузалности према СЗО

2. Вероватна каузалност

- ⊙ Нежељени догађај или абнормални лабораторијски налаз, уз могућност временског повезивања са уносом лека
- ⊙ Нежељени догађај се не може објаснити болешћу или применом других лекова
- ⊙ Постоји одговор на повлачење лека (фармаколошки, патолошки)
- ⊙ Није неопходна појава на поновну примену лека

Категорије каузалности према СЗО

3. Могућа каузалност

- ⊙ Нежељени догађај или абнормални лабораторијски налаз, уз могућност временског повезивања са уносом лека
- ⊙ Нежељени догађај се може објаснити болешћу или применом других лекова
- ⊙ Информације о одговору на прекид терапије суспектним леком недостају или нису јасне

4. Спорна каузалност

- ⊙ Нежељени догађај или абнормални лабораторијски налаз, који се не може временски повезати са уносом лека
- ⊙ Нежељени догађај се може објаснити болешћу или применом других лекова

Категорије каузалности према СЗО

5. Условна/некласификована каузалност

- ⊙ Нежељени догађај или абнормални лабораторијски налаз
- ⊙ За правилну процену је потребно више података
- ⊙ или се трага за додатним информацијама

6. Каузалност која се не може проценити/класификовати

- ⊙ Пријава наговештава нежељену реакцију
- ⊙ Процена се не може извршити јер су информације оскудне или противречне
- ⊙ Пријава се не може допунити или проверити

Француски метод процене каузалности

Процена неочекиваних или токсичних
реакција на лекове

Актуелизација метода примењиваног у
Француској

*Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.
Thérapie 1985;40:111-8*

1. Унутрашња процена (независна од стечених сазнања)

1. Хронолошки критеријуми (C)

- ⊙ Временска повезаност између примене лека и почетка нежељеног догађаја (challenge)
- ⊙ Одговор на прекид примене лека (dechallenge)

2. Семиолошки критеријуми (S)

- ⊙ Остали могући узроци (осим лекова)
- ⊙ Фактори везани за лек

1. Унутрашња процена (независна од стечених сазнања)

3. Комбинација оба скорa (C+S)

I4 = врло вероватна каузалност

I3 = вероватна каузалност

I2 = могућа каузалност

I1 = сумњива (спорна) каузалност

I0 = слабо вероватна каузалност (искључена појава)

	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

*I = intrinsic imputation

2. Спољашња процена (врши се на основу литературе - bibliographic score)

Б3 = опште позната нежељена реакција, нпр. описана у сажетку карактеристика лека, приручнику

Б2 = нежељена реакција која није опште позната, нпр. објављена једном или два пута, различито описана, очекивана или је таква реакција објављена за сличне лекове

Б1 = нежељена реакција која се не спомиње у главним изворима

Б0 = нежељена реакција која није описана (у литератури)

*Б = bibliographic

Хронолошка процена

- ◎ Временска повезаност између примене лека и почетка нежељеног догађаја (challenge)
- ◎ Одговор на прекид примене лека (dechallenge)
- ◎ Одговор на поновно увођење лека у терапију (rechallenge)

Временска повезаност између примене лека и почетка нежељеног догађаја (challenge)

- ◎ Високог степена: нпр. анафилактичка реакција у току неколико минута од примене лека
- ◎ Постоји временска повезаност: у већини случајева
- ◎ Нема временске повезаности: нпр. реакција се јавила пре примене лека

Одговор на прекид примене лека (dechallenge)

- ◎ Убедљив: реакција слаби по прекиду примене лека
- ◎ Неубедљив: спонтана еволуција болести, или специфично лечење, или се одговор не може проценити (смртни исход), или нема информација или се не може поновити
- ◎ Нема одговора: реакција не слаби после прекида уноса лека

Одговор на поновну примену лека (rechallenge)

- ◎ Позитиван: реакција се јавља на поновно увођење лека
- ◎ Негативан: нема реакције на поновну примену лека (под истим условима)
- ◎ Нема поновне примене лека или се реакција не може проценити

Повезаност између прекида примене лека и нежељеног догађаја

Размишљати на начин:

- ⊙ „Да ли је нежељени догађај повезан са прекидом примене лека?“
- ⊙ „Да ли је прекид примене лека могао изазвати нежељену реакцију?“
- ⊙ „Да ли је сумњиви лек уведен у терапију као замена за други, претходно примењиван лек?“
- ⊙ Поново проценити

Хронолошка процена каузалности

	Временска повезаност између примене лека и почетка нежељеног догађаја (challenge)						
	високог степена			постоји			не постоји
Одговор на прекид примене лека (dechallenge)	R+	Ro	R-	R+	Ro	R-	
Убедљив	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	Co
Неубедљив	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	Co
Нема одговора	C ₃	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	Co

Семиолошка процена (знаци и симптоми)

- ◎ Фармаколошко дејство (тип А) или добро документована интеракција
- ◎ Други узроци
- ◎ Специфична лабораторијска испитивања

Знаци који указују на лек

© Фармаколошко дејство (тип А)

или

© добро документована интеракција

Други узроци

© Већина осталих узрока је искључена после одговарајуће обраде

или

© други узрок постоји или није искључен

Специфична лабораторијска испитивања

- ◎ Позитивна, кад су специфична за лек и реакцију
- ◎ Негативна, кад су довољно осетљива
- ◎ Остала, или нису изводљива

Семиолошка процена каузалности

	Сумња да је лек умешан или фактор који на то указује			Други узроци		
Објашњење нежељене реакције које није везано за лек	L+	Lo	L-	L+	Lo	L-
Не постоји	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Могуће је или постоји	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Француски метод процене каузалности

	Временска повезаност између примене лека и почетка нежељеног догађаја (challenge)						
	високог степена			постоји			не постоји
Одговор на прекид примене лека (dechallenge)	R+	Ro	R-	R+	Ro	R-	
Убедљив	C ₃	C ₃	C ₁	C ₃	C ₂	C ₁	Co
Неубедљив	C ₃	C ₂	C ₁	C ₃	C ₁	C ₁	Co
Нема одговора	C ₃	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	C ₁	Co

	Сумња да је лек умешан или фактор који на то указује			Други узроци		
Објашњење нежељене реакције које није везано за лек	L+	Lo	L-	L+	Lo	L-
Не постоји	S ₃	S ₃	S ₁	S ₃	S ₂	S ₁
Могуће је или постоји	S ₃	S ₂	S ₁	S ₃	S ₁	S ₁

Француски метод процене каузалности

Комбинација оба скорa (C+S) за глобалну процену

I4 = врло вероватна каузалност

I3 = вероватна каузалност

I2 = могућа каузалност

I1 = сумњива (спорна) каузалност

I0 = слабо вероватна каузалност
(искључена појава)

	S1	S2	S3
Co	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Основни принципи

- © Морају бити примењени на све парове лек-
рекција
- © независно од литературе

Разматрања

- © Резултати процене се користе за контролу квалитета информација
- © На основу процене успоставља се општеприхваћени језик
- © На састанцима се споразумно доносе критеријуми процењивања