



**Poliekové poškodenie.
Nežiaduce účinky liekov.
EBM.**

MUDr. Monika Laššanová, PhD, marec/2008, Farmakologický ústav LFUK

Farmakovigilancia

WHO definícia:

Veda o zhromažďovaní, monitorovaní, výskume a hodnotení údajov o účinkoch liekov, biologických produktov, fytofarmák a tradičných liekov pre identifikáciu nových informácií o nežiaducich reakciách a prevenciu poškodenia pacientov

Farmakovigilancia

- v rozhodovacom procese pri výbere lieku:
 - ÚČINNOSŤ
 - **BEZPEČNOSŤ**
 - CENA
- v **60-tych** rokoch po **talidomidovej** WHO zaviedlo monitorovanie, zamerané na **skorú detekciu NÚL**
- WHO vytvoril **system spontánneho monitorovania nežiaducich účinkov** s centrom v **Uppsale** (bývalé ČSSR bolo jednou z 10 zakladajúcich krajín)
- na Slovensku v 1972: *Komisia pre nežiaduce účinky liečiv*
→ premenovaná na *Komisiu pre bezpečnosť liečiv*
- v r. 1981 sa vytvorilo *Národné centrum pre nežiaduce účinky* pri ŠÚKL-e

„TALIDOMID disaster“



- **1959-1961: bezpečné sedatívum, hypnotikum, antiemetikum** pre tehotné (marketing v Nemecku, Anglicku, Kanade..., nikdy nie v USA ani v ČSSR)
- Narodilo sa **> 12 000 detí s fokoméliami**
- fokomélia = nevyvinutie predlaktia a dlane, častejšie horné končatiny v dôsledku jeho antiangiogénneho účinku
- z gr.: fóké – tuleň, melos – úd



TALIDOMID - súčasnosť

- **Súčasnosť**: nové indikácie – využívajú jeho **imunomodulačné, antiangiogénne a protizápalové účinky**:

- mnohopočetný myelóm
- kožný lupus erythematosus
- kožná forma lepry
- kopošihho sarkóm pri AIDS ...



- **teratogén** =>



CIEL farmakovigilancie

- **spresnenie** terapeutického **rizika** lieku
- stanovenie **pomeru benefit/riziko**
- poskytnutie **spätnej informácie** o NÚL zdravotníckej verejnosti
- v r. 1993 sa zaviedlo tzv. **intenzívne monitorovanie novoregistrovaných inovatívnych liekov**, pri ktorom sú lekári vyzývaní, aby posielali hlásenia na konkrétne lieky

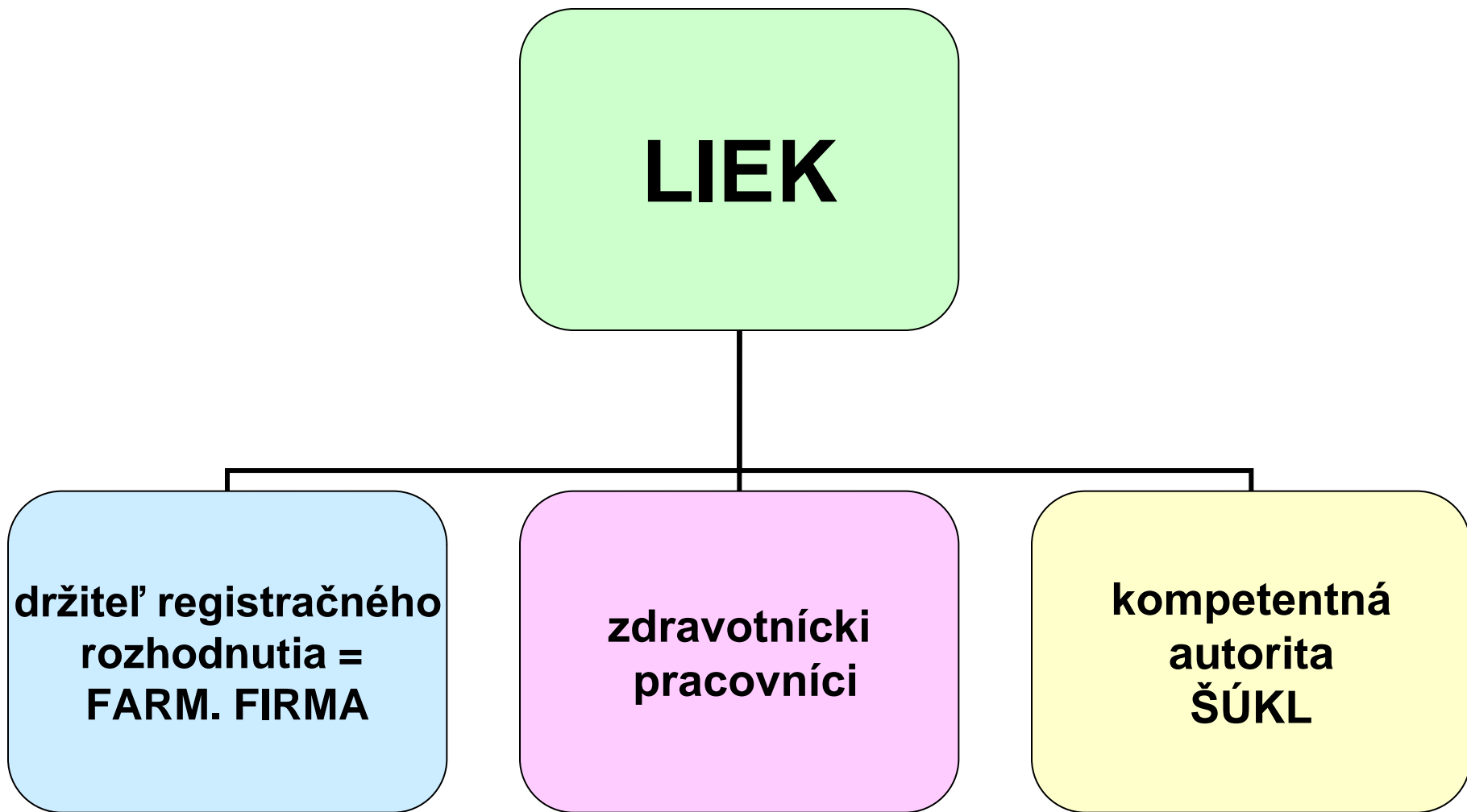
VÝHODY farmakovigilancie pri celosvetovej spolupráci

- *Veľký počet* liečených pacientov
- Zachytenie možných *rasových odchýlok*
- Zachytenie *zriedkavých NÚL*
- Možnosť *skorého upozornenia* na nebezpečenstvo daného lieku kdekoľvek na svete

AKCIA PRI POTVRDENÍ KAUZALÍT

- varovanie
- metodické usmernenie
- vymedzenie indikácií
- sprísnenie kontraindikácií
- zmenené dávkovanie
- vyradiť šaržu z obehu, ak je príčinou zlá kvalita
- deregistrácia daného lieku

Sledovanie bezpečnosti liekov



DEFINÍCIE pojmov

➤ VEDĽAJŠÍ ÚČINOK (Side effect)

Každý **nezamýšľaný účinok liečiva**, objavujúci sa pri dávkach normálne používaných u ľudí, ktorý súvisí s farmakologickými vlastnosťami lieku.

(antihypertenzívny účinok minoxidilu + hypertrichóza)

➤ NEŽIADUCA UDALOSŤ (Adverse event)

Každá nepriaznivá zdravotná udalosť, ktorá sa môže objaviť počas liečby, ale ktorá nemusí mať bezprostredne kauzálny vzťah s touto liečbou.

(pacient berie ATB a zlomí si nohu)

➤ NEŽIADUCA REAKCIA, nežiaduci účinok liekov = NÚL (Adverse drug reaction)

- Reakcia na liek, ktorá je škodlivá a nežiaduca a ktorá sa vyskytuje **po dávkach liekov normálne používaných** u ľudí na profylaxiu, diagnostikovanie alebo liečbu choroby alebo na modifikáciu fyziologických funkcií (WHO definícia).
- Výskyt NÚL pri *cielenom sledovaní* 10-30%.
- Pri *spontánnom monitorovaní* je záchyt NÚL < ako 1%.
- Vyšší je výskyt u novorodencov, ľudí nad 60r. a iných rizikových pacientov.
- **nepatria sem:** intoxikácie, omyly v terapii

➤ NEOČAKÁVANÁ NEŽIADUCA REAKCIA

(Unexpected adverse reaction)

Nežiaduca reakcia, ktorej povaha alebo intenzita **nie je v súlade s domácimi informáciami o lieku** alebo registračným predpisom, alebo nie je očakávaná podľa charakteristiky lieku.

➤ SIGNÁL (Signal)

Hlásená informácia o možnom **kauzálnom vzťahu** medzi nežiaducou udalosťou a liekom, pričom tento vzťah bol doteraz neznámy alebo nekompletné dokumentovaný. Obyčajne viac ako 1 správa sa požaduje na vznik signálu.

Rizikové faktory NÚL

Liek

- neselektívne a nešpecifické
- s úzkou terapeutickou šírkou
- lipofilné

Preskripcia

- nesprávny výber lieku, liekovej kombinácie, dávky, aplikačnej cesty, dĺžky th.

Pacient

- polymorbidita
- choroby eliminačných orgánov
- vek, ženské pohlavie
- farmakokinetická variabilita (etnikum, genetický polymorfizmus)
- compliance

Počet liekov	0-5	6-10	11-15	> 16
Výskyt NÚL	4%	10%	28%	54%

I. NÚL podľa mechanizmu vzniku

1. *Typ A („augmented“)*

- tieto účinky sa **očakávajú**
- možno ich **predvídať** na základe farmakodynamických vlastností lieku
- závisia **od dávky liekov**, objavujú sa po vyšších dávkach
- frekvencia výskytu je **vysoká > ako 1%**
- **mortalita je nízka**
- liečba spočíva v **úprave dávky**
- príklad: kašeľ po ACEI, krvácanie z GIT-u po NSA, aspiríne, kortikoidoch ...

2. *Typ B („bizard“)*

- **idiosynkratické** reakcie
- účinky vznikajú **neočakávane**
- veľmi **t'ážko** sa dajú **predvídať**
- **nezávisia od dávky**
- frekvencia výskytu je **nízka < ako 0,1%**
- **mortalita je vysoká**
- liečba spočíva v **prerušení podávania lieku**
- *príklad*: hemolytická anémia po metyldope,
hepatitída indukovaná isoniazidom,
alergická reakcia po PNC ...

	TYP A	TYP B
Predvídateľnosť	+	-
Dávková závislosť	+	-
Výskyt	vysoký	nízky
Mortalita	nízka	vysoká
Liečba	úprava dávky	prerušenie podávania

3. *Typ C („continuous“)*

- tento typ NÚL zvyšuje výskyt **„spontánnych“ ochorení**
- vyskytujú sa zvyčajne **po dlhom užívaní**
- často sú **vážne a perzistujúce**
- **mechanizmus vzniku je nejasný**
- sú **neočakávané, nepredikovateľné**
- nedajú sa overiť experimentálne
- *príklad:* orálne kontraceptíva a zvýšený výskyt tromboembólií, analgetická nefropatia

4. *Typ D („delayed“)*

- oneskorené nežiaduce účinky (roky resp. generácia)
- teratogenita
- karcinogenita
- mutagenita
- *príklad*: ca. vagíny u dcér matiek liečených diethylstilbestrolom

5. *Typ E („End of use“)*

- po skončení terapie (syndróm z vynechania)
- rebound fenomén
- *príklad*: beta blokátory, opioidy, kortikosteroidy, nitráty ...

II. NÚL podľa intenzity

- **mierne (mild)** – nevyžadujú prerušenie alebo zmenu terapie
- **stredne závažné (moderate)** - vynútiť si zmenu terapie, ale život pacienta neohrozujú
- **závažné (serious)**-
 - smrť
 - hospitalizácia
 - invalidizácia
 - sťažené uplatnenie
 - vývojová chyba

III. NÚL podľa frekvencie výskytu

- **častý** >1,0 % (sedatívny úč.po prometazíne)
- **zriedkavý** >0,1% (rabdomyolýza po statínoch)
- **vzácný** > 0,01% (agranulocytóza po metamizole)

Stanovenie kauzality

Základné kategórie:

- A. Vysoká pravdepodobnosť kauzality
- B. Nedostatočný dôkaz kauzality
- 0. Nie je možné zhodnotiť kauzalitu

I. trieda naliehavosti:

Ide o nedostatky, ktoré ohrozujú život pacienta, môžu spôsobiť jeho smrť, alebo môžu vážne nezvratne poškodiť zdravie, vykonať ihneď

II. trieda naliehavosti:

Ide o chyby, ktoré môžu dočasne alebo vratne zhoršiť ochorenie alebo liečbu, ale nie sú v triede 1., vykonať do 48 hodín

III. trieda naliehavosti:

Ide o nedostatky, ktoré nie sú významné z hľadiska poškodenia zdravia pacienta, ale stiahnutie by sa malo začať pre ostatné príčiny, ktoré nie sú uvedené v triede I. a II., vykonať do 5 dní

Vysvetlivky:

Klasifikácia nedostatkov je definovaná zhodne s pokynom : EMEA/INS/GMP/313510/2006:

I. trieda urgentnosti	Nedostatky, ktoré potenciálne ohrozujú život alebo môžu spôsobiť vážne ohrozenie zdravia. Opatrenie vykonať ihneď!
II. trieda urgentnosti:	Nedostatky, ktoré môžu ohroziť zdravie alebo môže viesť k nesprávnej liečbe, ale nespádajú do triedy I. Opatrenie vykonať do 48 hodín.
III. trieda urgentnosti:	Nedostatok, ktorý nepredstavuje ohrozenie zdravia, ale k stiahnutiu sa pristúpilo z iných dôvodov. Opatrenie vykonať do 5 dní.

ZDROJE ÚDAJOV O NÚL

I. pasívne monitorovanie

- spontánne hlásenia
- **záchytnosť 1%** - nezodpovedá skutočnosti
- hlásenia na špeciálnych tlačivách, ktoré sa posielajú na ŠÚKL
- sú to hlásenia v postregistračnej fáze → **dané ZÁKONOM!!!**
- výhody:
 - nízke náklady
 - záchyt veľkej populačnej vzorky

II. aktívne monitorovanie

- realizujú sa na obmedzenom počte pacientov
- majú presne stanovené ciele, farmaceutické firmy
- výhody:
 - vysoká záchytnosť NÚL - **záchyt 10-30%**,
 - jednoduchší dôkaz kauzality
- nevýhody:
 - vysoká cena projektu
- sledovanie NÚL počas klinického hodnotenia /I., II., III. fáza/
- intenzívne monitorovanie lieku v postregistračnej fáze /IV. fáza/

Deregistrované lieky

- troglitazón
- benaxoprofén
- terfenadín
- mibefradil
- cerivastatín – 2001-2002
- rofekoxib, vadekoxib – 2004-2005
- **najrizikovejšia skupina NSA (> 30% deregistrácií)**

EBM

- **Minulosť:**
 - **skúsenosť** s použitím lieku bola základným faktorom pre terapeutické rozhodovanie (**empíria**)
- **Súčasnosť:**
 - v rozhodovacom procese pri výbere farmakoterapie sa uplatňujú **relevantné dôkazy** = **EBM** – Evidence based medicine = medicína založená na dôkazoch
- **EBM** prináša **dôkazy o účinnosti a bezpečnosti** z veľkých klinických štúdií
- Uplatňujú sa tu relevantné štatistické metódy, **metaanalýza**
- Poznatky sa využívajú na tvorbu odporúčaní terapeutických postupov (**guidelines**)

Definícia EBM

Je to svedomité a uvážlivé používanie TERAJŠÍCH najlepších princípov v rozhodovacom procese pri terapii individuálneho pacienta



- **Racionálna farmakoterapia** → optimálne využíva lieky pre väčšinu populácie s prihliadnutím na ekonomické možnosti (neznamená to, že najlacnejšia th. je súčasne aj vždy racionálna)

Tab. 2.8. Typy dôkazov EBM

Hladina	Typ dôkazov
I.a	metaanalýza, randomizované klinické sledovanie (RKS)
I.b	minimálne jedno RKS
II.a	minimálne jeden klinický pokus (dobře dizajnovaný) bez randomizácie
II.B	minimálne jedna experimentálna štúdia
III.	dokladovanie neexperimentálnymi štúdiami (observačné, prípady)
IV.	správa expertnej skupiny, klinické skúsenosti autorít

Podľa Guide-line Scottish Intercollegiate Network, 1995.

Tab. 2.9. Hladiny dôkazov

I. úroveň	(a)	Metaanalýzy z randomizovaných kontrolovaných sledovaní.
	(b)	Vyžaduje minimálne 1 kontrolované klinické randomizované sledovanie ako súčasť ďalšej literatúry. Dáta z randomizovaných štúdií môžu byť zaťažené len malou falošne pozitívnou a negatívnou chybou.
II. úroveň	(a)	Vyžaduje dokladovanie randomizovanými štúdiami s väčšou falošne pozitívnou resp. negatívnou chybou, dobre organizovanými kontrolovanými štúdiami bez randomizácie.
	(b)	Dokladovanie inými „podobnými“ experimentálnymi štúdiami, kvalitnými observačnými štúdiami.
III. úroveň		Správa expertnej skupiny, publikovaný názor, dokladovanie „klinickej skúsenosti“ autorít.

Spracované podľa Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1995 a poznámok s kurzov WHO.

-Hodnotenie lieku je dynamický proces

-Účinnosť a bezpečnosť lieku treba posudzovať v súlade s NOVÝMI poznatkami a s aspektom na inovatívne lieky