

Spremljanje neželenih učinkov zdravil

Monitoring of adverse drug reactions

Jan Schmidt, Alenka Šmid, Irena Mlinarič-Raščan

Povzetek: Zagotavljanje varnih in učinkovitih zdravil zahteva neprestano spremljanje neželenih učinkov in neželenih dogodkov, do katerih prihaja pri zdravljenju z njimi. V ta namen je vzpostavljen sistem farmakovigilance, ki se poslužuje celotnega pristopa za spremljanje, vrednotenje in preprečevanje neželenih učinkov zdravil. Kljub naglemu razvoju *in vitro* toksikoloških metod za odkrivanje toksičnosti učinkovin, testiranj na živalih in ljudeh je nekatere neželene učinke nemogoče napovedati. V vsej svoji razsežnosti se pokažejo namreč šele v postmarketinškem obdobju, ko je zdravilo dostopno večjemu številu bolnikov. Znanih je več različnih klasifikacij neželenih učinkov, ki opredeljujejo resnost in pričakovanost pojava ter mehanizme delovanja. Področje farmakovigilance je zakonsko urejeno in pod nadzorom regulativnih organov. Zakonodaja in smernice sledijo novim spoznanjem in izkušnjam na področju varnosti zdravil.

Ključne besede: farmakovigilanca, klasifikacija neželenih učinkov, zakonodaja

Abstract: Pharmacovigilance is a set of methods intended for the monitoring, evaluation and prevention of adverse drug reactions. Despite rapid development in the field of new *in vitro* toxicological methods used for assessing toxicity of active compounds and testing on animals and humans, it is impossible to predict all such reactions. The whole spectrum of adverse drug reactions is revealed when a medicine is being used by a larger number of people during the post-marketing phase. Adverse drug reactions are classified according to seriousness, expectedness and type of reaction mechanism. It is very important that pharmacovigilance legislation develops in line with new knowledge and data on drug safety.

Keywords: pharmacovigilance, classification of adverse drug reactions, legislation

1 Uvod

Farmakovigilanca je sistem ugotavljanja, vrednotenja in odzivanja na nova spoznanja o neželenih učinkih in drugih varnostnih vidikih zdravila, ko so ta že na trgu.

Tragična izkušnja s teratogenim delovanjem talidomida v petdesetih in začetku šestdesetih let prejšnjega stoletja, ki se je uporabljal kot učinkovit sedativ in zdravilo proti bolečinam, je imela izjemno velik vpliv na razvoj sodobne farmakovigilance. Zaradi antiemetičnih lastnosti ga je za lajšanje simptomov jutranje slabosti jemalo veliko število nosečnic. Teratogenost talidomida je bila dokazana z zamikom več let. Novorojenčki mater, ki so bile izpostavljene zdravilu, so se rojevali z nepravilno razvitimi okončinami. Zdravilo je prišlo na trg leta 1957, najprej v Nemčiji. Do leta 1961, ko je bilo umaknjeno s tržišča, je bilo dostopno v približno 50-ih državah, prizadetih naj bi bilo 10.000 otrok. Dokazana incidenca je bila med 20 in 30 %, tudi po zaužitju enkratnega odmerka zdravila med 4. in 7. tednom nosečnosti. Pojav teratogenih učinkov talidomida je zasejal dvom o varnosti zdravil, kar je spodbudilo ustanavljanje regulativnih organov, ki so pripravili smernice za ustrezno, zadostno in učinkovito testiranje novih zdravil tako v laboratoriju kot v klinični praksi. Pred tem področje spremljanja neželenih učinkov ni bilo nadzorovano. Testiranje in razvoj zdravil sta bila povsem v rokah farmacevtske industrije (1).

2 Opredelitev neželenih učinkov zdravil

Vsako zdravilo ima poleg svojega koristnega in želenega učinka tudi neželene učinke. **Neželen učinek zdravila** (*angl. adverse drug reaction*) je vsak neželen in škodljiv odziv na zdravilo, ki ga je bolnik prejel v pravilnem odmerku za preprečevanje, diagnostiko ali zdravljenje bolezni oziroma spremembo fiziološke funkcije. V to skupino ne spadajo škodljivi učinki, ki so posledica napak pri predpisovanju ali jemanju zdravila. Med neželene učinke zdravil tudi ne uvrščamo namernih in nenamernih zastrupitev. **Resen neželen učinek zdravila** (*angl. serious adverse drug reaction*) je vsak neželen učinek zdravila, katerega posledica je smrt, neposredna življenjska ogroženost, invalidnost, sprejem v bolnišnico, podaljšanje zdravljenja v bolnišnici ali prirojena napaka. **Stranski učinek zdravila** (*angl. side effect*) je neželen učinek zdravila, za katerega pa ni nujno, da je zdravju škodljiv (npr. anksiolitičen učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo za zdravljenje hipertenzije). Pojem **toksični učinek** (*angl. toxic effect*) pomeni zdravju škodljiv učinek, ki je običajno posledica previsokih koncentracij zdravila v krvi (1, 2).

Neželeni učinki zdravil so vse večji zdravstveni problem in so vzrok pomembnega deleža napotitev bolnikov v urgentne internistične

ambulante. V Ljubljani je na interne oddelke mestne in terciarne bolnišnice zaradi neželenih učinkov zdravil sprejetih 5,8 % bolnikov, kar je primerljivo z evropskimi raziskavami. Na pregled v internistično urgentno ambulantno je napotenih 3,7 % bolnikov. Kot zanimivost naj omenimo, da so bili pri bolniških napotitvah v urgentne internistične ambulate najpogostejši neželeni učinki zdravil naslednji: srčno-žilni (40%), prebavni (24%), presnovni (11 %) in živčni zapleti (11 %). Najpogostejši klinični znaki so bili predvsem sinusna bradikardija (19 %), hipotenzija (13 %), sinkopa (11 %) in krvavitev v prebavno cev (8 %) (3).

Nepričakovani neželeni učinki zdravil (*angl. unexpected adverse drug reactions*) so tisti, katerih narava, resnost ali posledice niso v skladu z veljavnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, ki je del dovoljenja za promet z zdravilom. **Neželeni dogodki** (*angl. adverse events*) so neželeni pojavi, ki nastanejo v času uporabe zdravil, vendar nimajo nujno vzročne povezave z zdravilom (1). Informacije o neželenih dogodkih se zbirajo predvsem med kliničnimi študijami, ko med samim dogodkom in uporabo zdravila še ni jasne vzročne povezave (1, 2, 3).

3 Klasifikacija neželenih učinkov

Najosnovnejša in obenem najstarejša klasifikacija po Rawlinsu in Thompsonu razlikuje dve glavni skupini neželenih učinkov zdravil: reakcije, odvisne od odmerka (tip A), ter reakcije, neodvisne od odmerka (tip B) (2).

Reakcije tipa A potekajo po znanih farmakoloških mehanizmih in so odvisne od jakosti odmerka. Ob ukinitvi ali zmanjšanju odmerka so reverzibilne. Reakcije tipa B so nepredvidljive (na osnovi poznanih farmakoloških mehanizmov jih ne moremo napovedati), ne kažejo enostavne odvisnosti odziva od jakosti odmerka in jih na osnovi živalskih modelov ni mogoče napovedati. Reakcije tipa A so najbolj razširjene, saj predstavljajo kar 80 % vseh reakcij. Reakcije tipa B so sicer manj pogoste, vendar je njihov potek pogosto nevarnejši, delež smrtnih izidov pa veliko večji (1, 2).

S pomočjo novejših spoznanj na področju toksikoloških mehanizmov je prišlo do razširitve prvotne klasifikacije z uvedbo dodatnih tipov reakcij: reakcije, odvisne od odmerka in časa (tip C), reakcije, odvisne od časa (tip D), odtegnitvene reakcije (tip E) ter neučinkovita terapija kot šesta

Tabela 1: Klasifikacija neželenih učinkov zdravil (5, 6).

Table 1: Classification of adverse drug reactions (5, 6).

TIP	LASTNOSTI	PRIMERI	UKREPANJE
A	• Pogoste • Povezane s farmakološkim delovanjem zdravil • Dobra napoved • Nizka smrtnost	• Toksični učinki: toksičnost digoksina; serotoninški sindrom • Stranski učinki: antiholinergični učinek tricikličnih antidepresivov	• Zmanjšanje odmerka ali prekinitev • Preučiti učinke vzporedne terapije
B	• Redke • Brez vzročne povezave s farmakološkim delovanjem zdravila • Slaba napoved • Visoka smrtnost	• Idiosinkratske reakcije: preobčutljivost na peniciline, akutna porfirija, maligna hipertermija, pseudoalergija	• Prekinitev
C	• Redke • Povezane s kumulativnim odmerkom	• Supresija hipotalamične-hipofizne-nadledvične osi z jemanjem kortikosteroidov	• Zmanjšanje odmerka ali prekinitev; postopno ukinjanje odmerka
D	• Redke • Se pojavijo ali postanejo klinično opazne šele čez čas po uporabi zdravila	• Teratogeneza (vaginalni adenokarcinom z dietilstilbestrolom) • Karcinogeneza • Tardivna diskinezija	• Pogosto jih ne moremo obvladovati
E	• Redke • Se pojavijo kmalu po prekinitvi uporabe zdravila	• Opiatni odtegnitveni sindrom • Miokardna ishemija (odtegnitev β-blokatorjev)	• Uvesti in odtegniti postopoma
F	• Pogoste • Odvisne od odmerka • Pogosto posledica interakcij med zdravili	• Nežadostno odmerjanje peroralnih kontraceptivov, predvsem kadar se uporabljajo skupaj z induktorji citokromov	• Povečanje odmerka • Preučiti učinke vzporedne terapije

Legenda: tip reakcije; A, odvisne od odmerka; B, neodvisne od odmerka; C, odvisne od odmerka in časovno odvisne; D, časovno odvisne; E, odtegnitvene reakcije; F, neučinkovita terapija.

Legend: type of reaction; A, dose dependent; B, dose independent; C, dose and time dependent; D, time dependent; E, withdrawal reactions; F, therapy failure.

kategorija (tip F). Razširjena klasifikacija je prikazana v tabeli 1, kjer so opisane lastnosti, primeri neželenih reakcij in zdravstveni ukrepi za njihovo preprečitev glede na posamezen tip reakcije (4, 5, 6).

4 Reakcije tipa A

Neželeni učinki tipa A so posledica primarnih in sekundarnih farmakoloških karakteristik zdravila. Primer je zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Primarni farmakološki učinek je zmanjšanje srčne frekvence in se nanaša na terapevtsko indikacijo zdravila (učinek spojine v tarčnem tkivu – srce). Sekundarna farmakološka lastnost je indukcija bronhospazma (učinek spojine ni v tarčnem tkivu – bronhioli) in predstavlja nenamerno spremljevalno škodo, ki jo povzroči zdravilo. Podoben primer lahko zasledimo pri uporabi širokospektralnih antibiotikov (predvsem cefalosporinov in klindamicina), ki povzročajo spremembo črevesne flore in povečajo tveganje za razvoj toksičnih bakterijskih vrst npr. *Clostridium difficile*, zaradi česar bolniki posledično razvijejo pseudomembranozni kolitis. V predkliničnih testiranjih je zelo pomembno raziskovanje sekundarnih farmakoloških lastnosti učinkovin in njihovo natančno poznavanje, saj se na ta način izognemo poznejšim zapletom v kliničnih fazah testiranja. Napredek v molekularni biologiji je razkril obstoj ogromnega števila podvrst receptorjev, kar odpira možnost razvoja selektivnejših in varnejših učinkovin (2, 7, 8).

Tabela 2: Dejavniki, ki vplivajo na farmakološke neželene učinke (2).

Table 2: Factors with impact on pharmacological adverse effects (2).

FAKTOR	MEHANIZEM	PRIMER	TOKSIČNOST
Farmacevtska oblika	Povečanje biološke uporabnosti zaradi spremembe v farmacevtski obliki	Fenitoin	Toksičnost fenitoina (ataksija, nistagmus)
Genetski polimorfizmi	Zmanjšano izločanje preko jeter zaradi polimorfizma gena za CYP2D6	Metoprolol	Bradikardija
Patološke spremembe v telesu	Zmanjšana eliminacija ob ledvični okvari	Digoksin	Toksičnost digoksina (navzeja, aritmija)
Medsebojne interakcije zdravil	Zavirano izločanje litija iz telesa	Litij in nesteroidni protivnetni analgetiki	Toksičnost litija

Tabela 3: Primeri nekaterih znanih idiosinkratskih reakcij (2, 9, 10).

Table 3: Examples of some known idiosyncratic reactions (2, 9, 10).

PRIMERI NEŽELENIH UČINKOV	ZDRAVILA
Hemoliza pri pacientih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaza	Primakin
Periferne nevropatije pri počasnih acetilatorjih	Izoniazid
Anafilaksije	Penicilini
Jetrna toksičnost	Izoniazid + rifampicin
Jetrna toksičnost	Halotan
Granulocitopenija z anemijo	Trimetoprim + sulfametoksazol
Supresija kostnega mozga	6-merkaptopurin
Jetrna toksičnost	Troglitazon
Kožne reakcije	Nevirapin

Med dejavnike, ki vplivajo na farmakološke neželene učinke prištevamo: velikost odmerka, farmacevtsko obliko, genetske razlike med posamezniki (polimorfizmi v genih za metabolične encime), patofiziološke spremembe v telesu ter interakcije med zdravili. Primere različnih dejavnikov povzema Tabela 2. Do reakcij tipa A torej lahko pride takrat, kadar plazemske koncentracije presežejo terapevtsko okno, prav tako se lahko pojavijo neželeni učinki tipa A v mejah normalne plazemske koncentracije, če se pri posamezniku poveča občutljivost tarčne molekule (receptorji, encimi ...) (2).

5 Reakcije tipa B

Med reakcije tipa B uvrščamo tiste neželene učinke, ki niso povezani s farmakološkim delovanjem zdravila. V literaturi pogosto zasledimo uporabo termina idiosinkratske reakcije (*idiosinkrasia*, gr. posebnost posameznika). Njihovi glavni značilnosti sta nepredvidljivost in neodvisnost od prejetega odmerka zdravila. V predkliničnih in kliničnih fazah razvoja se redko pojavljajo. Njihovo preučevanje še dodatno otežuje dejstvo, da ni možno vzpostaviti ustreznih živalskih modelov. V splošni populaciji se pojavljajo v 0,1 % deležu, med vsemi neželenimi učinki pa se pojavljajo v 10 % deležu. Najpogosteje se pojavljajo v obliki kožnih, krvnih in jetrnih zapletov, ki se pogosto končajo s smrtnim izidom. Za namene zgodnjega odkrivanja je zelo pomembno učinkovito delovanje sistema farmakovigilance in spremljanje neželenih učinkov

zdravil v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. V tabeli 3 navajamo primere nekaterih znanih idiosinkratskih reakcij (2, 9, 10).

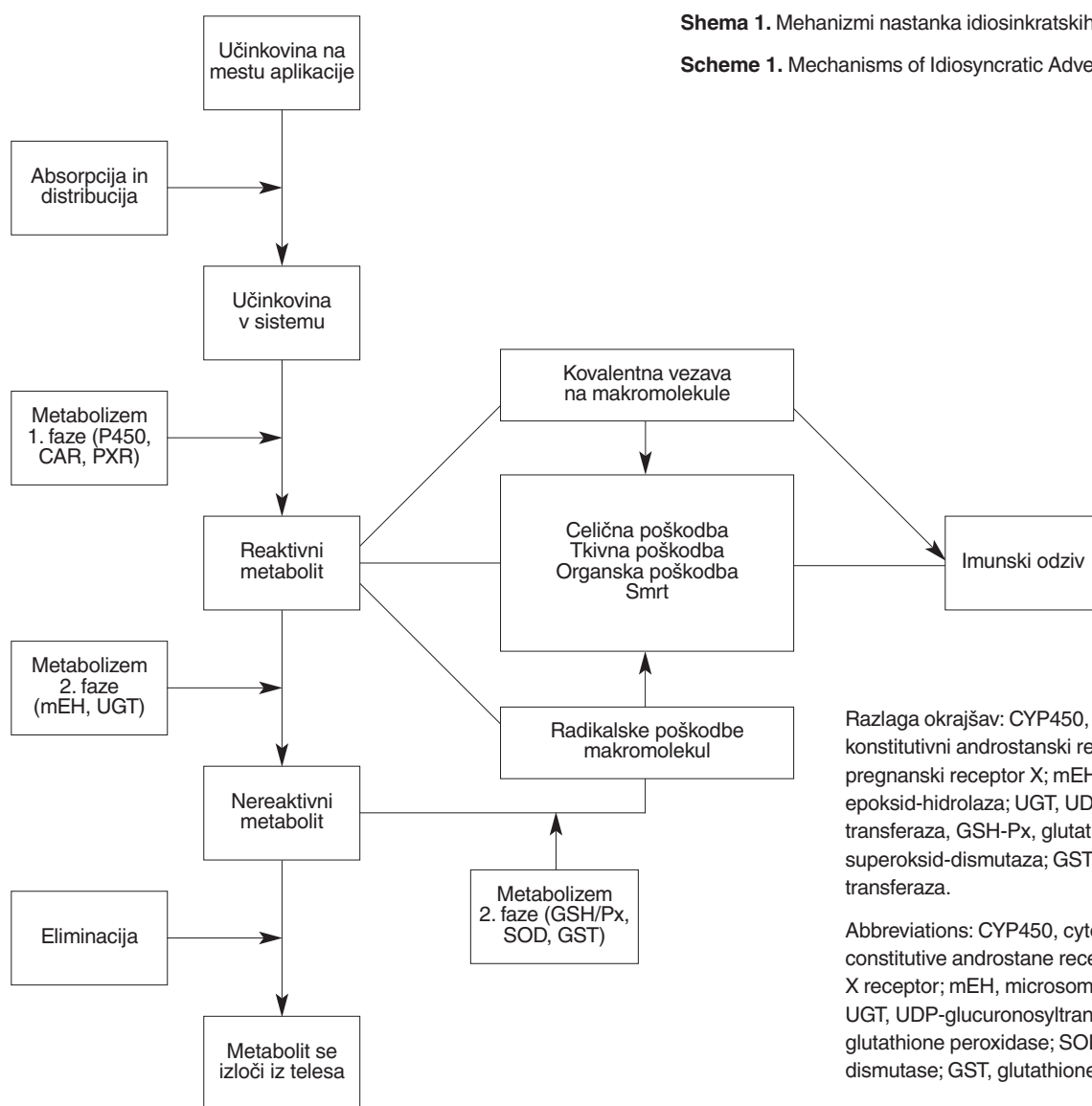
5.1 Hipoteze nastanka idiosinkratskih reakcij

Čeprav natančni mehanizmi z zdravili povzročenih idiosinkratskih reakcij niso znani, številne raziskave kažejo na vse večjo vpletenost reaktivnih metabolitov. Pri aromatskih antiepileptikih (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) so za pojav idiosinkratskih reakcij odgovorni reaktivni metaboliti aren oksidi. Reaktivni metaboliti učinkovin se lahko kovalentno vežejo na makromolekule, lahko povzročijo tvorbo radikalov ali neposredno povzročijo poškodbo celic, tkiv, organov ali smrt (shema 1). Kovalentna vezava reaktivnih metabolitov na makromolekulo povzroči izgubo funkcionalnosti proteina (celične poškodbe, celična smrt) in/ali

ob vezavi na protein nastanek haptena ($M_r > 1000$), kar vodi do imunskega odziva (haptenska hipoteza). Kot primer haptenske hipoteze lahko navedemo s penicilinom sprožene anafilaktične reakcije, ki jih povzroči nastanek haptena ob ireverzibilni reakciji betalaktamskega obroča s prostimi amino in sulfhidrilnimi skupinami na proteinih. Za nastanek haptena so lahko odgovorni tudi reaktivni metaboliti, ki se kovalentno vežejo na proteine (metabolit halotana – trifluoroacetil klorid). Reaktivni metaboliti so prav tako sposobni tvorbe radikalov, ki ob pomanjkanju razstrupljevalnih mehanizmov vodijo do oksidativnega stresa in celičnih poškodb (npr. oksidativne poškodbe eritrocitov ob pomanjkanju encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze). Vzroki za povečan nastanek večjih količin reaktivnih metabolitov so lahko zmanjšana aktivnost razstrupljevalnih encimov (npr. polimorfizmi v genih za encime 2. faze metabolizma), zmanjšane količine razstrupljevalnih

Shema 1. Mehanizmi nastanka idiosinkratskih neželenih učinkov (12).

Scheme 1. Mechanisms of Idiosyncratic Adverse Reactions (12).



Razlaga okrajšav: CYP450, citokromi P450; CAR, konstitutivni androstanski receptor; PXR, pregnanski receptor X; mEH, mikrosomalna epoksid-hidrolaza; UGT, UDP-glukuronil-transferaza, GSH-Px, glutation-peroksidaza; SOD, superoksid-dismutaza; GST, glutation-S-transferaza.

Abbreviations: CYP450, cytochrome P450; CAR, constitutive androstane receptor; PXR, pregnane X receptor; mEH, microsomal epoxide hydrolase; UGT, UDP-glucuronosyltransferase; GSH-Px, glutathione peroxidase; SOD, superoxide dismutase; GST, glutathione S-transferase.

molekul (npr. glutationa) ali povečana aktivnost encimov oksidativne poti, ki povzroči nastanek reaktivnih metabolitov (npr. indukcija CYP450). Indukcijo CYP450 regulirata jedrna receptorja: konstitutivni androstanski receptor (CAR) in pregnanski receptor X (PXR). Najpomembnejši encimi 2. faze metabolizma, ki sodelujejo pri odstranjevanju reaktivnih metabolitov, so mikrosomalne epoksid-hidrolaze (mEH) in UDP-glukuronil-transferaze (UGT). Pri odstranjevanju radikalov imata najpomembnejšo vlogo encima glutation-S-transferaza (GST) in superoksid-dismutaza (SOD) (9,11,12).

6 Reakcije tipa C

Reakcije tipa C so odvisne od odmerka in obdobja jemanja zdravila. Povezane so s kumulativnim odmerkom in jih najlažje ponazorimo na primeru zdravljenja z glukokortikoidi, ki se uporabljajo pri alergijah, vnetnih boleznih in kot imunosupresivi. Pri kratkoročni uporabi glukokortikoidov ne opazimo pojava neželenih učinkov, tudi kadar so odmerki relativno visoki. V primerih kroničnega zdravljenja pa prihaja zaradi inhibicije negativne povratne zanke v hipotalamusu in hipofizi do atrofije dela skorje nadledvične žleze, ki izloča kortizol. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z glukokortikoidi tako v telesu ne nastaja dovolj kortizola, zaradi česar lahko pride do adrenalne krize, ki je lahko smrtno nevarna in zahteva takojšnjo zdravniško pomoč. Simptomi adrenalne krize se lahko kažejo kot nenadne hude bolečine v spodnjem delu hrbta, trebuhu ali v nogah, bruhanje in diareja, hipotenzija, nizek krvni sladkor ter stopnjujoča oslabelost do šokovnega stanja in izgube zavesti. Zdravljenje z glukokortikoidi je zato potrebno prekiniti počasi in s postopnim zniževanjem odmerkov. Pomemben je tudi režim odmerjanja v času terapije z glukokortikoidi, saj je potrebno upoštevati cirkadiani ritem izločanja kortizola. Izločanje kortizola je najvišje zgodaj zjutraj, zato je takrat tudi občutljivost na povratno inhibicijo najnižja. Pozno zvečer je izločanje kortizola najnižje, zato je občutljivost regulatornih centrov na inhibicijo povratne zanke najvišja. Priporočen režim odmerjanja glukokortikoidov je zato enkratni dnevni odmerek, ki se vzame zgodaj zjutraj. Na ta način zmanjšamo supresijo osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (13, 14, 15, 16).

7 Reakcije tipa D

Zdravila s potrjenim teratogenim učinkom se prenašajo na plod preko placente in vplivajo na razvoj zarodka. Določeni škodljivi učinki se pokažejo ob rojstvu otroka (npr. deformacije okončin), medtem ko se nekateri drugi izrazijo šele kasneje. Poseben primer zakasnelih neželenih učinkov (teratogenih in kancerogenih), ki se pokažejo šele pozno v razvoju človeka, je povečana incidenca vaginalnega karcinoma pri mladih ženah, katerih matere so med nosečnostjo zaradi nevarnosti abortusa jemale dietilstilbestrol (latentno obdobje: od 20 do 30 let). Danes je uporaba dietilstilbestrola pri nosečnicah prepovedana (17).

8 Reakcije tipa E

Reakcije tipa E so opredeljene kot odtegnitvene reakcije. Najpogostejše jih srečujemo pri prekinitvi terapije z opiodi, kjer zaradi ponavljajoče aktivacije μ -opiodnih receptorjev pride do adaptacije živčnih celic. Ob vezavi agonistov na μ receptor pride do aktivacije sekundarnih prenašalcev in inhibicije adenilat-ciklaze. Zaradi nenehne aktivacije receptorjev se zmanjša koncentracija cAMP, zato se sproži

kompenzacijski mehanizem, ki poveča sintezo encima adenilat-ciklaze. Ob nenadni prekinitvi jemanja opiodov (4–6 ur pri heroinu) sprožijo povečani nivoji cAMP učinke, ki jih poznamo pod izrazom opiodni odtegnitveni sindrom. Podobne adaptacije se pojavljajo tudi pri uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, kjer zaradi zaviranja receptorjev pride do kompenzacijske zvečane sinteze receptorjev ter povečane afinitete le-teh za fiziološke agoniste (noradrenalin in adrenalin). Takojšnja prekinitev zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko sproži življenjsko nevarne reakcije, med drugim tudi akutni miokardni infarkt (18).

9 Zakonodaja na področju farmakovigilance zdravil za uporabo v humani medicini

Zakonodaja, ki regulira področje farmakovigilance v Sloveniji, obsega Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06), Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 53/06), ki je v skladu z Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in sveta, Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06). Natančnejša navodila za nadzor varnosti zdravil v državah članicah EU so podana v smernicah, ki jih je Evropska komisija objavila v pravilih, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 9A – Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use (različica september 2008) (19, 20, 21, 22, 23).

10 Udeleženci v sistemu farmakovigilance

Udeleženci in drugi viri informacij v sistemu farmakovigilance so:

- organ, ki je pristojen za zdravila (v Sloveniji Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, v drugih državah članicah ostale nacionalne agencije),
- center za farmakovigilanco (v Sloveniji Center za zastrupitve, Univerzitetni klinični center Ljubljana),
- imetniki dovoljenj za promet, proizvajalci, uvozniki in veletrgovci,
- zdravniki, zobozdravniki, farmacevti in drugi zdravstveni delavci,
- uporabniki zdravil oziroma pacienti,
- ostali viri informacij (agencije za zdravila v drugih državah, WHO, pravne ali fizične osebe, ki so pri svojem stiku z zdravili, podatki iz literature) (20).

11 Poročanje o neželenih učinkih zdravil

Zdravstveni delavci (zdravniki, zobozdravniki, farmacevti in ostali), ki pri svojem delu ugotovijo **kakršnekoli neželene učinke zdravila ali sum nanje**, so dolžni čim prej, najpozneje v 15 dneh od ugotovitve, o tem poročati centru za farmakovigilanco. Še posebej morajo biti pozorni in poročati o:

- resnih neželenih učinkih zdravila (neželeni učinki, ki imajo za posledico smrt, neposredno življenjsko ogroženost, zahtevajo stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave, imajo za posledico dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost ali prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu);

- kadar je uporaba zdravila povzročila ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom;
- nepričakovanih neželenih učinkov zdravila (neželeni učinek, katerega narava, resnost ali posledica niso v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila);
- kakršnem koli sumu na povečanje pogostosti pojavljanja neželenih učinkov zdravila (20).

12 Obveznosti imetnika dovoljenja za promet z zdravili

Imetnik dovoljenja za promet je po zakonodaji dolžan zaradi varovanja javnega zdravja vzpostaviti sistem farmakovigilance, ga nenehno dopolnjevati in imeti določeno odgovorno osebo za farmakovigilanco, ki je dolžna vzpostaviti in vzdrževati sistem farmakovigilance, pripravljati periodična poročila o varnosti zdravila, predložiti ustrezno dokumentacijo na vse zahteve organa, vključno s predložitvijo podatkov o obsegu prodaje. Imetnik dovoljenja je dolžan zbirati podatke in voditi podrobno dokumentacijo o vseh neželenih učinkih zdravil ali sumu nanje, ki se pojavijo v EU ali tretjih državah. O resnih neželenih učinkih zdravila je dolžan poročati takoj, najpozneje pa v 15 dneh po prejetju informacije, organu, pristojnemu za zdravila. O resnih neželenih učinkih zdravila, ki zahtevajo nujno ukrepanje zaradi neposrednega ogrožanja javnega zdravja, pa takoj. Imetnik dovoljenja za promet poroča o neželenih učinkih v elektronski obliki (format E2B), pri poročanju pa uporablja mednarodno dogovorjeno terminologijo (angl. MedDRA). Dolžnost imetnika dovoljenja za promet je predložitev poročila o vseh neželenih učinkih zdravila organu, pristojnemu za zdravila, v obliki periodičnih poročil o varnosti zdravila. Prav tako je imetnik dolžan takoj obvestiti organ, pristojen za zdravila, če v primeru tveganja za javno zdravje predlaga nujni varnostni ukrep. Imetnik dovoljenja za promet mora na zahtevo organa, pristojnega za zdravila, predložiti načrt upravljanja tveganja v obliki in vsebini, vključno z oceno učinkovitosti sprejetega načrta (20).

Sklep

Ključno vprašanje nadaljnega razvoja zdravil je, kako razviti čim natančnejše metode za napovedovanje toksičnosti zdravilnih učinkovin, še preden pridejo na trg in so na voljo širši populaciji. Napovedati in preprečiti vse škodljive učinke zdravil je nemogoče. Bistveno je, da farmakovigilanci sistem ob pojavu neželenih učinkov s hitrim ukrepanjem omeji škodo in na ta način zmanjša število prizadetih.

Literatura

1. Waller, P: An Introduction to Pharmacovigilance, 1. izdaja, John Wiley & Sons, 2009: 1–5.
2. Mann, RD, Andrews, EB: Pharmacovigilance, 2. izdaja, New York, 2007: 85–103.
3. Brvar, M, Slana, M, Možina, H, Možina, M: Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdrav. vestn.* 2010; 79: 330–338.
4. Thürmann, PA: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Diagnostik und Bewertung. *Pathologie.* 2006; 27: 6–12.
5. Edwards, IR, Aronson, JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000; 356(9237): 1255–9.
6. Rascher, W, Mentzer, D, Seyberth, HW: Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Pharmakovigilanz. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2007; 155: 692–699.
7. Ferner, RE, Butt, TF: Adverse drug reactions. *Medicine.* 2008; 36(7): 364–368.
8. Ferner, RE: What's new in... Adverse drug reactions. *Medicine.* 2010; 39(4): 239–241.
9. Utrecht, J: Idiosyncratic Drug Reactions: Past, Present, and Future. *Chem Res. Toxicol.* 2008; 21: 84–92.
10. Roses, AD: Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet.* 2000; 355(9212): 1358–1361.
11. Prakash, C, Sharma, R, Gleave, M, Nedderman, A: In vitro screening techniques for reactive metabolites for minimizing bioactivation potential in drug discovery. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(9): 952–64.
12. Glauser, TA: Idiosyncratic reactions: new methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia.* 2000; 41 Suppl 8: 16–29.
13. Brunton, L, Laszlo, J, Parker, K: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Therapeutics. 11. izdaja, McGraw Hill, 2005: 1587–1612.
14. Kleiman, A, Tuckermann, JP: Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 275(1–2): 98–108.
15. Margolin, L, Cope, DK, Bakst-Sisser, R, Greenspan J: The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology, and treatments. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 33(2): 224–8.
16. Crowley, S: Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Paediatr Respir Rev.* 2003; 4(2): 153–61.
17. Vingerhoets, AJ, Assies, J, Goodkin, K, Van Heck, GL, Bekker, MH: Prenatal diethylstilbestrol exposure and self-reported immune-related diseases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 77(2): 205–9.
18. Dong, Z, Mao, R, Han, H, Cao, J, Xu, L: Morphine withdrawal modifies antinociceptive effects of acute morphine in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 346(2): 578–82.
19. Zakon o zdravilih (Uradni list RS, št. 31/06, spremembe Uradni list RS, št. 45/2008)
20. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 53/2006, spremembe Uradni list RS, št. 16/2011)
21. Direktiva 2001/83/ES Evropskega parlamenta in sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini
22. Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06)
23. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-9/index_en.htm, datum: 23.7.2011