

# NEŽIADUCE ÚČINKY LIEKOV, RIZIKO FARMAKOTERAPIE

Monika Laššánová<sup>1</sup>, Miriam Petrová<sup>1</sup>, Štefan Laššán<sup>2</sup>, Roman Hudec<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmakologický ústav LF UK

<sup>2</sup> Katedra pneumológie a ftizeológie FZŠŠ SZU Bratislava

Farmakoterapeutické riziko a možné nežiaduce účinky liekov sú sprievodným a objektívnym javom každej farmakoterapie, pričom adekvátne hodnotenie rizika liekov prispieva k prevencii morbidity a mortality pacientov. Bezpečnosť farmakoterapie je v priamej úmere k percepčii rizika a závisí od množstva faktorov na strane pacienta a lieku, ktoré musí lekár uplatniť pri preskripčnom rozhodovaní. V rámci postmarketingového hodnotenia bezpečnosti liekov hrá stále dôležitú úlohu spontánne hlásenie nežiaducich účinkov liekov, ktoré je podstatným zdrojom informácií pre farmakovigilanciu.

**Kľúčové slová:** nežiaduci účinok lieku (NÚL), farmakovigilancia, bezpečnosť liečby, liekové riziko, spontánne hlásenie nežiaducich účinkov liekov.

## ADVERSE DRUG REACTIONS, PHARMACOTHERAPEUTIC RISK

Pharmacotherapeutic risk and possible adverse drug reactions are concomitant and objective circumstances of each pharmacotherapy. Adequate evaluation of drug risk contributes to prevention of patients' morbidity and mortality. Safety of pharmacotherapy is in continual proportion to risk perception and depends on many factors from the side of patient or drug, which doctor must apply at prescribing. Within postmarketing valuation of drug safety has still important role facultative spontaneous report of adverse drug reactions, which represents significant source of information in pharmacovigilance.

**Key words:** adverse drug reaction (ADR), pharmacovigilance, safety of treatment, risk of drug, spontaneous reporting of adverse drug reactions.

Via pract., 2008, roč. 5 (2): 87–89

## Úvod

Pohľad na bezpečnosť farmakoterapie sa vyvíja. Zatiaľ čo v minulosti sa kládol dôraz predovšetkým na účinnosť terapie, v posledných desaťročiach sa do popredia dostáva okrem účinnosti aj bezpečnosť farmakoterapie. Nežiaduce účinky liekov (NÚL) majú totižto vo všeobecnosti potenciál zvyšovať morbiditu a mortalitu, zvyšujú náklady na liečbu a podľa rôznych zdrojov predstavujú tretiu až šiestu vedúcu príčinu smrti (1,2).

Príklady z minulosti (deregistrácia mibefradilu, rosiglitazónu) ako aj dnešné skúsenosti (deregistrácia rofekoxibu, valdekokoxibu alebo cerivastatínu) dokazujú, že ani najprecíznejšie a najstarostlivejšie organizované a uskutočnené predklinické a klinické štúdie nemôžu v plnom rozsahu určiť terapeutickú hodnotu lieku a súčasne aj jeho bezpečnosť. Vzhľadom na tento fakt hrá pri identifikácii nežiaducich účinkov liekov stále významnú úlohu postmarketingové sledovanie, predovšetkým spontánne hlásenie NÚL.

## Nežiaduci účinok lieku

Miera liekového rizika sa zjednodušene dá vyjadriť frekvenciou a závažnosťou nežiaducich účinkov liekov. Zadefinovanie liekového rizika a nežiaducich účinkov sú pre lekára potrebné, pretože mu pomáhajú pochopiť význam a dôležitosť spontánneho hlásenia NÚL. Podľa Zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z. z., § 42 ods.1 (prevzatá

Tabuľka 1. Typy NÚL (doplnené, voľne podľa Rawlins a Thompson, 1985).

Typ NÚL	Príklad
A AUGMENTED	gastrotoxická po NSA, sedácia do H1antihistaminikách I. generácie
B BIZZARE	agranulóza po chloramfenikole, hepatotoxicita po troglitazóne
C CONTINUOUS	tardívna dyskinéza po neuroleptikách, analgetická nefropatia
D DELAY	karcinóm vagíny u dcér matiek liečených dietylstilbestrolom
E ENDING OF USE	Beta-blokátory, opioidy, kortikosteroidy, nitráty

definícia z WHO) v Slovenskej republike v súčasnosti platí definícia NÚL:

*„Nežiaduci účinok je každá neočakávaná a škodlivá reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku v dávkach určených na preventívny, diagnostický alebo liečebný účel alebo na ovplyvnenie fyziologických funkcií, alebo po použití zdravotníckej pomôcky“ (3).* Nežiaduci účinok je synonymom nežiaducej reakcie. Medzi NÚL nepatria intoxikácie, omyly vo farmakoterapii, reakcie, ktoré vznikli na základe podávania liekov a použitie liekov v sebevražednom úmysle, ako vyplýva z definície WHO (4,5).

**Vedľajší účinok** (*side effect*) je každý nezamýšľaný účinok lieku, objavujúci sa pri dávkach normálne používaných u ľudí, ktorý súvisí s farmakologickými vlastnosťami lieku. Výsledný efekt vedľajšieho účinku môže byť žiaduci alebo nežiaduci (hypnotický účinok anxiolytík).

**Nežiaduca udalosť** (*adverse event*) je každá nepriaznivá zdravotná udalosť, ktorá sa môže objaviť počas liečby liekom, ale ktorá nemusí mať

bezprostredne kauzálny vzťah s touto liečbou (zloženina predlaktia počas antibiotickej liečby).

**Neočakávaná nežiaduca reakcia** (unexpected adverse reaction) je nežiaduca reakcia, ktorej povaha alebo intenzita nie je v súlade s domácimi informáciami o lieku alebo registračnými údajmi, alebo nie je očakávaná podľa charakteru lieku (4,5,6).

## Klasifikácia NÚL podľa mechanizmu vzniku

Nežiaduce účinky liekov sa prejavujú rôznou formou a intenzitou na rôznych orgánoch alebo systémoch a v rôznom časovom odstupe od podania lieku. Základná klasifikácia NÚL na typ A a typ B podľa Rawlinsa a Thompsona sa postupne rozšírila aj NÚL typ C, D a E (tabuľka 1).

### A-typ (augmented) NÚL

Sú dávkovo závislé, dobre predvídateľné, ak lekár pozná vlastnosti lieku a pacienta. Vznikajú na základe vystupňovaného normálneho farmakodynamického

účinku daného lieku. Výskyt je častý, mortalita zriedkavá, ich intenzita a počet vzrastá s výškou dávky a dĺžkou podávania lieku. Príklady: hypotenzný účinok antihypertenzív, hypoglykemizujúci účinok inzulínu a iných antidiabetík, gastrototoxicita po NSA a mnohé iné (7, 8).

### B-typ (bizarre) NÚL

Sú dávkovo nezávislé, neočakávané a zle predvídateľné. Dostávajú sa po obvyklej terapeutickú dávku. Ich výskyt je zriedkavý, ale bývajú veľmi závažné a nezriedka končia smrťou. Často sa označujú ako idiosynkratické reakcie – nepoznáme príčinu a mechanizmus ich vzniku. Najčastejšie vznikajú v dôsledku zásahu liečiva do imunitného systému organizmu, ako dôsledok genetickej predispozície, môžu mať kancerogénny alebo teratogénny potenciál (1, 9). Najznámejším príkladom je alergická reakcia na penicilíny, ako aj napr. hemolytická anémia po antimarialikách, sulfónamidoch alebo salicylátoch, častá u amerických černochovo pre chýbanie enzýmu glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy v erytrocytoch, alebo existencia pomalých a rýchlych acetylátorov pre liečivá s amino-, hydroxy- a sulfhydrylovými skupinami, napr. izoniazid, prokaínamin, kyselina p-aminosalicylová a p-aminobenzoová (10, 11).

### C, D a E – typ NÚL

Sú nežiaduce reakcie, ktoré sa dostávajú po obvyklej terapeutickú dávku, ktorá bola pacientovi aplikovaná štandardným aplikačným postupom.

**C-typ (continuous) NÚL** – zvyšuje frekvenciu „spontánnych“ ochorení, bývajú vážne, perzistujúce a pomerne často sa vyskytujú. Vznikajú v náhodnom časovom intervale alebo až po dlhom indukčnom čase po užití daného lieku. Mechanizmus ich vzniku nie je známy, sú neočakávané a nepredvídateľné. Príkladom je zvýšený výskyt tromboembolických komplikácií a biliárnych kameňov po orálnych kontraceptívach, analgetická nefropatia a iné.

**D-typ (delayed) NÚL** – efekt sa prejaví s odstupom niekoľkých rokov, alebo aj celej generácie. Typickým príkladom tohto typu NÚL je prípad, keď po aplikácii dietylstilbestrolu matkám počas gravidity sa zaznamenal u ich dcér v puberte častejší výskyt karcinómu vagíny.

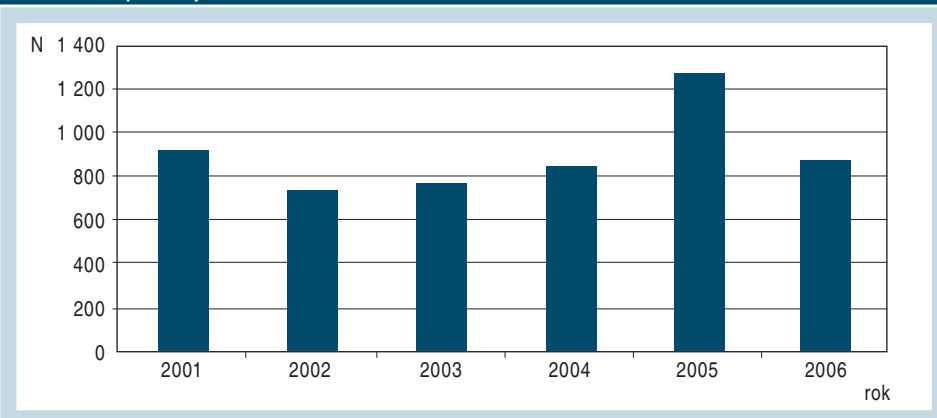
**E-typ (ending of use) NÚL** – vzniká po ukončení terapie daným liekom, nazýva sa aj syndróm z vynechania alebo „rebound“ fenomén. Vzniká po náhlom ukončení dlhodobo podávaného liečiva, ako napr. vznik adrenokortikálnej insuficiencie po náhlom vysadení kortikosteroidov, zhoršenie hypertenzie alebo vznik infarktu myokardu po náhlom vysadení beta-blokátorov pre „up reguláciu“ príslušných receptorov a iné (13).

Tabuľka 2. Frekvencia výskytu NÚL /WHO, 1995 (14).

veľmi častý výskyt NÚL*	> 1/10	> 10 %
častý výskyt NÚL	> 1/100 – < 1/10	> 1 % – < 10 %
zriedkavý výskyt NÚL	> 1/1 000 – < 1/100	> 0,1 % – < 1 %
vzácný výskyt NÚL	> 1/10 000 – < 1/1 000	> 0,01 % – < 0,1 %
veľmi vzácný výskyt NÚL*	< 1/10 000	< 0,01 %

Vysvetlivky: \*nepovinné kategórie

Graf 1. Počet spontánnych hlásení NÚL na ŠÚKL za obdobie rokov 2001 až 2006.



### Klasifikácia NÚL podľa závažnosti, intenzity orgánového poškodenia

Intenzita nežiaduceho účinku vyjadruje mieru poškodenia organizmu v súvislosti s použitím lieku. Podľa intenzity môžeme NÚL klasifikovať na (podľa WHO):

- **mierne (mild) NÚL** – nevyžadujú ďalšiu terapiu, hospitalizáciu, zmenu alebo prerušenie terapie,
- **stredne závažné reakcie (moderate)** – spravidla vedú k prerušeniu a zmene farmakoterapie, ale priamo neohrozujú život pacienta,
- **závažný nežiaduci účinok (serious)** – spôsobuje smrť, ohrozuje život chorého, vyžaduje hospitalizáciu alebo jej predĺženie, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo závažnú alebo trvalú neschopnosť pacienta, alebo sa prejavuje vrodenou úchylkou (kongenitálna anomália), alebo znetvorením (malformácia). Vyžadujú si okamžité prerušenie podávania látky a špecifickú terapiu (3, 4, 5).

### Klasifikácia NÚL podľa frekvencie výskytu

Frekvencia výskytu NÚL informuje o miere rizika daného lieku pri jeho používaní v širokej praxi, vyjadruje výskyt NÚL u všetkých osôb, ktoré boli vystavené pôsobeniu lieku. Delenie NÚL podľa frekvencie je uvedené v tabuľke 2 (4, 5, 13).

### Metódy identifikácie a možnosti prevencie rizika liekov v klinickej praxi

Základným predpokladom na identifikáciu a monitorovanie NÚL je ich odlišenie od symptómov základného ochorenia. Prvým krokom k identifikácii liekového rizika je predklinické a klinické hodnotenie

NÚL. Aj napriek precízne a prísne uskutočňovanému výskumu a vývoju (I., II. a III. fáza klinických štúdií) sa však nedajú identifikovať všetky možné riziká, súvisiace s terapiou daným liekom v klinickej praxi. Získané údaje o riziku lieku v experimentálnej, predklinickej fáze majú orientačný charakter pre klinickú fázu hodnotenia lieku a limitujúci význam pre používanie lieku v praxi (15, 16).

V dôsledku týchto limitácií sa liek podrobuje postmarketingovému systematickému hodnoteniu bezpečnosti, v rámci ktorého sa vyhodnocujú signály a budujú hypotézy o nových NÚL. Postmarketingové sledovanie tvorí súbor rôznych metodologických postupov a farmakoepidemiologických štúdií, ktorými sa identifikujú a hodnotia nežiaduce reakcie liekov po ich zavedení do klinickej praxe. Súčasťou tohto procesu je aj **farmakovigilancia**, dohľad nad bezpečnosťou lieku. Úlohou farmakovigilancie je sledovanie a hodnotenie nežiaducich účinkov liekov, ich epidemiológia, objasnenie rizikových faktorov, kvantifikovanie rizika v pomere k benefitu, prevencia a reakcia v postregistračnej fáze (12, 17).

**Spontánny monitoring NÚL** je aj v súčasnosti jeden zo základných a nenahraditeľných zdrojov informácií pre farmakovigilanciu. Ide o hlásenie NÚL zdravotníckym personálom, najčastejšie lekárom, o výskyt NÚL u pacientov. Na Slovensku sa hlásenia realizujú na špeciálnych tlačivách, ktoré sa zasielajú do *Národného centra pre nežiaduce účinky* pri Štátnom ústave pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). Tu sa robí identifikácia alebo dôkaz kauzality na základe príslušnej metódy. Konkrétne hlásenia po spracovaní na ŠÚKL sa odosiela celoeurópskym oznamovacím systémom dohľadu nad liekmi (databáza Eudra Vigilance) do medzinárodnej databázy

Monitorovacieho centra WHO a CIOMS v Uppsale, Švédsku (Uppsala Monitoring Centre, UMC) spracováva a transformuje jednotlivé signály z viac ako 100 krajín sveta participujúcich na programe Spontánneho monitorovania NÚL WHO, do registrácie NÚL (SPC, PIL). Informácie sú všeobecne dostupné, pretože práve dobrá komunikácia s klinickou praxou je predpokladom dobrej percepcie rizika liekov. V súčasnosti aj napriek dlhodobej tradícii je spontánne hlásenie NÚL v SR relatívne nízke v porovnaní s vyspelými krajinami EÚ (graf 1) (18).

Aj napriek tomu, že hlásiť výskyt NÚL ustanovuje zákon č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, hlási sa menej ako 1 % nežiaducich reakcií. Aj napriek týmto skutočnostiam je tento spôsob generácie stále základným zdrojom signálov a determinantom farmakovigilancie. Dôležitosť spontánneho monitoringu spočíva v monitorovaní širokej populácie užívajúcej daný liek, v rozpoznaní NÚL u rizikových skupín, ako sú deti, tehotné ženy alebo starší ľudia, pričom touto metódou možno sledovať aj rasovú diferenciu alebo predispozičné faktory prvého vznik NÚL.

## Záver

Farmakoterapeutické riziko a možné nežiaduce účinky liekov sú sprievodným a objektívnym javom každej farmakoterapie, pričom adekvátne hodnotenie rizika liekov prispieva k prevencii morbidity a mortality pacientov. Bezpečnosť farmakoterapie

je v priamej úmere k percepcii rizika a je zároveň jedným z najdôležitejších princípov kvality farmakoterapie. Možnosť znižovania frekvencie NÚL spočíva v individualizovaní farmakoterapie na základe vedomostí lekára o existencii NÚL. Dôležitou súčasťou bezpečnosti terapie je aj informovanie pacienta o jeho zdravotnom stave, o potrebe medikácie, upozornenie na možné riziká a výhody liečby, prípadne navrhnutie alternatívnych možností, ale tiež poučenie o rizikách vyplývajúcich z nedodržiavania

zásad liečby. Dôležité je ďalej sledovanie rizikových pacientov aj po vysadení lieku, ako aj adekvátna výmena informácií medzi nemocničným a ambulantným lekárom. Dôsledný monitoring rizika je nástrojom vedúcim k minimalizácii vyskytujúcich sa NÚL a k ich preventabilite.

**MUDr. Monika Laššánová**  
Farmakologický ústav LF UK  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
e-mail: monika.lassanova@sixnet.sk

## Literatúra

1. Brown SD, Landry FJ. Recognizing, Reporting and Reducing Adverse Drug Reactions. *South Med J* 2001; 94 (4): 370–373.
2. Kelly WN. Can the Frequency and Risks of Fatal Adverse Drug Events Be Determined? *Pharmacotherapy* 2001; 21 (5): 521–527.
3. Zákon NR SR č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, § 42, odsevek 1, 1998.
4. World Health Organization (WHO). Drug Monitoring. The role of the hospital. WHO Technical Report Series. 1969; 425: 24.
5. World Health Organization (WHO). International drug monitoring, the role of National Centers. Technical Reports Series. 1972; 498: 1–47.
6. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1994; 10 (2): 93–102.
7. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions*. Davies, D.M. 3th Ed. Oxford, Oxford University Press 1985: 12–38.
8. Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; Suppl. 3: S43–S50.
9. Lee A. *Adverse Drug Reactions*. 1. ed. London, Pharmaceutical Press 2001: 296.
10. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies. Adverse drug reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511–1514.
11. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (4): 573–580.
12. Meyboom RHB. Good practice in the postmarketing surveillance of medicines. *Pharm World Sci* 1997; 19 (4): 186–190.
13. van Boxtel ChJ, Santoso B, Edwards IR (editors): *Drug benefits and risks. International textbook of clinical pharmacology*. Chichester, Jon Wiley & sons 2001: 718 s.
14. World Health Organization (WHO). Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995. Dostupné na: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22684> (Dostupnosť overená 4.11.2007).
15. Mann RD. Prescription-event monitoring – recent progress and future horizons. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 195–201.
16. Kriška M a kol. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. 1. vyd. Bratislava, Slovak Academic Press, spol. s.r.o. 2000: 474.
17. Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 427–431.
18. Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL). *Výročné správy o činnosti ŠÚKL*. Dostupné na: <http://www.sukl.sk/sk/o-nas/zakladne-dokumenty/vyročne-spravy-o-činnosti> (Dostupnosť overená 4.12.2007).

Jaroslav Rybka

## Diabetes mellitus – Komplikace a přidružená onemocnění Diagnostické a léčebné postupy

Neotřelý, komplexní a především praktický pohled na problematiku z pera známého odborníka. Diabetik s akutním komplikujícím onemocněním v ordinaci ostatních specialistů i ordinaci praktického lékaře a naopak - diabetes z pohledu ostatních oborů. Kniha je určena – diabetologům, internistům, praktickým lékařům, a to v nemocniční i ambulantní péči, i specialistům jiných oborů a rovněž diabetologickým sestřám. V knize najdete: Jak co nejlépe zvládnout akutní komplikující interkurentní onemocnění u diabetika 1. typu na různých režimech, především léčbu inzulinem. Jak předcházet, resp. zvládnout dekompenzovaný diabetes při akutním onemocnění. Příčiny zhoršení u jednotlivých druhů akutních onemocnění u diabetika, jak se jich vyvarovat a jak takového diabetika léčit ambulantně. Stejně tak je rozebrána problematika diabetu 2. typu na dietě, terapii PAD, terapii inzulinem. Jak předejít a zvládnout dekompenzaci diabetu. U obou typů diabetu je v publikaci návod, jak poučit diabetika, jak předcházet komplikacím při akutních onemocněních, jak se přitom chovat. Jsou uvedeny různé způsoby, jak reagovat u jednotlivých onemocnění a jak přizpůsobit terapii diabetu. Podrobněji je rozebráno i jak sledovat nemocného diabetika, jsou zpracovány indikace k hospitalizaci diabetika i postupy, jak reagovat při náhlém celkovém zhoršení zdravotního stavu diabetika s akutním onemocněním. Diagnostické a doporučené léčebné postupy týkající se jak interních, tak chirurgických oborů vycházejí ze současných českých resp. mezinárodních doporučení - diagnostických algoritmů a současných moderních terapeutických postupů.

Grada, ISBN 978-80-247-1671-8, katalóg. č. knihy: 1199, 320 s.

Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189  
[www.grada.sk](http://www.grada.sk)

