

Hodnotenie rizika liekov vo vzťahu k jeho percepcii

Milan Kriška¹, Juraj Payer², Igor Novák³, Daniela Ježová⁴

¹Farmakologický ústav LFUK Bratislava

²I. interná klinika FN LFUK Bratislava

³Ely Lilly S. A. Bratislava

⁴Endokrinologický ústav SAV Bratislava

Práca sa zaoberá hodnotením rizika liekov s dôrazom na skupinu psychofarmák. Autori hodnotia percepciu rizika v súvislosti s faktormi ovplyvňujúcimi preskripciu liekov a so systémom monitorovania nežiaducich účinkov v medicínskej praxi. Poukazujú na nízku frekvenciu hlásení nežiaducich účinkov v Slovenskej republike, kde pretrvávajú v spontánnom monitorovaní veľmi nízka aktivita psychiatrov a neurológov. Analyzujú niektoré príčiny nízkej percepcie rizika liekov a hľadajú možnosti prevencie.

Kľúčové slová: psychofarmaká, farmakovigilancia, hlásenie NÚL, riziko liekov, prevencia.

DRUG RISKS EVALUATION IN CONNECTION WITH THEIRS PERCEPTION

An article concerns on drugs risks evaluation with emphasis to psychopharmaceuticals. Authors evaluate perception of risk connected with drug's prescription influencing factors and a system of adverse events monitoring in medical practice. They refer to low adverse events reports level in Slovak Republic, where low activity of psychiatrists and neurologists persists in spontaneous monitoring. Authors analyse some reasons for low perception of drug risks and seek for possibilities of prevention.

Key words: psychopharmaceuticals, pharmacovigilance, Drug adverse event report, drug risk, prevention.

V posledných desaťročiach expozívne rastie počet nových liekov, čo sa výrazne prejavuje najmä v terapii psychických a nervových ochorení. Zároveň stúpa aj používanie psychofarmák v nepsihiatrických medicínskych disciplínach. Farmaká ovplyvňujúce centrálny nervový systém (CNS) sa významnou mierou podieľajú na nákladoch na farmakoterapiu. V najnovšej medzinárodnej učebnici klinickej farmakológie Peter van Brummelen⁽¹⁾ uvádza medzi prvými desiatimi liekmi s najvyšším ziskom v USA tri psychofarmaká - antidepresíva fluoxetín, sertralín a paroxetín. Podľa prognóz vývoja nových terapeutických postupov budú lieky ovplyvňujúce nervový systém a psychické funkcie v najbližších desaťročiach celkove dominovať, a to nielen v celkovej spotrebe liekov, ale aj v požiadavke na inovácie. Anxiolytiká a antidepresíva už dnes patria medzi najčastejšie preskribované lieky. Vo vyspelých industrializovaných krajinách užíva antidepresíva čoraz väčší počet dospelých populácie, často ich potrebujú starší ľudia⁽²⁾, z ostatných psychofarmák v našich podmienkach stále pretrvávajú obľuba benzodiazepínových anxiolytík a hypnotík. Prejavuje sa to v ich neprímerane vysokej preskripcii^(3,4).

Následkom demografického vývoja populácie výrazne stúpa požiadavka na efektívnu liečbu kognitívnych porúch, na bezpečnejšie antiparkinsoniká a ďalšie lieky s pôsobením na CNS. Podľa prognóz bude kriticky stúpať spotreba liekov predovšetkým v geriatrickej pri očakávanom náraste skupiny starých ľudí, ktorých podiel sa bude významne zvyšovať aj celkovo v populácii. Už teraz sa uvedené trendy odrážajú aj v aktivitách resp. v investíciách farmaceutického priemyslu v rámci prípravy nových liekov. Za posledné desaťročie prišli na trh desiatky nových liekov práve zo skupiny antidepresív, antipsychotík a kognitív, pričom hlavným kritériom výberu sa stáva ich bezpečné používanie s nízkym výskytom závažných nežiaducich účinkov.

Viacere indikátory naznačujú, že paralelne s trendom nárastu spotreby liekov sa zvyšuje aj riziko vzniku polievového poškodenia. Svedčia o tom najmä údaje získané zo zahraničia. Domácich písomných zdrojov je zatiaľ nedostatok, k čomu prispievajú aj známe problémy databáz ŠUKLu (Národné centrum pre nežiaduce účinky liekov). Varovné signály o riziku liekov s účinkom na CNS opakovane uverejňujú vo vysoko rešpektovanom časopise orientovanom na pacientov "Worst Pills - Best Pills News"^(5,6). Navyše, údaje spontánneho monitoringu nežiaducich účinkov liekov (NÚL) dokladujú, že medzi najčastejšie hlásenia patria NÚL vyvolané liekmi s centrálnym účinkom⁽⁷⁾. Otázka bezpečnosti psychofarmák bude rezonovať medzi vážnymi problémami farmakoterapie aj z ďalších dôvodov, medzi ktoré patria:

- prísnejšie kritériá bezpečnosti liekov
- celkovo sa zvyšujúca spotreba liekov
- intenzifikácia farmakoterapie prejavujúca sa v častom používaní kombinácií liekov s účasťou psychofarmák
- možná terapia nesvojprávnych osôb
- liečba pacientov v staršom veku
- dlhodobá, často celoživotná terapia.

Zatiaľ čo v minulosti sa v terapii tolerovali relatívne rizikové farmaká ako napríklad barbituráty, éter pre narkózu, azapropazón, rezepín a pod., vzrastá počet liekov stiahnutých z registrácie pre dôvod neakceptovateľného rizika. Dnes sa prísne posudzuje aj interakčný potenciál molekuly lieku v prípade rizika používania kombinácie liekov, ako to bolo v prípade deregistrovaného antihypertenzíva mibefradilu.

Pre všeobecnú preferenciu bezpečnejších liekov môže byť preskripcia inhibitorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) s dobrou toleranciou pred tricyklickými

antidepresívami s vyšším kardiovaskulárnym rizikom^(1, 8) tiež príkladom.

Používanie antidepresív a látok ovplyvňujúcich kognitívne funkcie ako sú nootropné látky sa sčasti presúva aj do ambulancií praktických lekárov, čiže rozširuje sa okruh používania psychofarmák z hľadiska medicínskych profesií. Vzhľadom na to sa žiada vytvoriť prostredie na ich bezpečné používanie a tým aj zefektívnenie terapie. Jedným z prvých predpokladov racionálnosti terapie je zachovanie kritičnosti pri výbere, kde medzi primárne faktory podpory rozhodovania by mala patriť aj percepcia rizika.

Cieľom článku bude upozorniť na viaceré faktory, ktoré vymedzujú rámec bezpečného používania liekov vrátane psychofarmák, s dôrazom na percepciu rizika.

Percepcia rizika

Z úvodnej tabuľky je zrejmé, že lekár najčastejšie percipuje a potom i monitoruje také fenomény rizika liekov, ktoré vidí (kožné prejavy alergie), resp. na ktoré pacient upozorňuje na základe vlastných pozorovaní (závraty, bolesť hlavy) alebo tie, ktoré sú ľahko dostupné meraniu (horúčka, tachykardia).

Podobné rozvrstvenie hlásení nežiaducich účinkov liekov poskytuje databáza Komisie pre bezpečnosť liekov pri ŠUKL v Bratislave. Počet evidovaných NÚL je mernou jednotkou očakávaného rizika. Vlastné riziko lieku sa obvykle definuje ako pravdepodobnosť poškodenia pacienta v kauzálnom vzťahu k použitiu lieku. Treba poznamenať, že pojem riziko lieku sa často v hodnotení liekov zamieňa s obsahom pojmu bezpečnosť liekov, v ktorom sa viac akcentuje prípustná norma používania lieku. Bezpečnosť lieku možno voľne vyjadriť ako dohovoréné kritériá tolerancie rizika. Ak hovoríme o percepcii rizika, očakávame, že by mala tesne korelovať s požiadavkou na bezpečnosť liekov. Jedným z dôkazov je i trh s liekmi. O tom, ktoré lieky zostanú registrované v bežných terapeutických schémach priamo rozhoduje miera tolerancie rizika napr. nových liekov.

Percepcia rizika a preskripčné rozhodovanie

Kritériá rizika vníma predpisujúci lekár u nás až na druhom mieste. Primárne je viac ovplyvnený ďalšími faktormi. Na prvom mieste rešpektuje obvykle preskripčné obmedzenia v rámci kategorizácie, zásahy poisťovní, často uprednostňuje názor konzultanta, pacienta a iné⁽⁴⁾. V novej učebnici psychiatrie⁽¹⁰⁾ sa však uvádza deväť faktorov, ktoré rozhodujú o voľbe antidepresíva pre zahájenie liečby depresie. Zdôrazňuje sa význam compliance a potreba vedomého odolávania komerčným vplyvom.

Tabuľka 1. Najčastejšie monitorované NÚL, databáza WHO v rámci UMC Uppsala⁽⁹⁾

symptóm	%	symptóm	%
bolesť hlavy	2	raš	4,2
závraty	1,7	pruritus	2,7
somnolencia	0,9	urtikária	2,6
parestézie	0,9	horúčka	2,5
zmätenosť	0,8	nauzea	2,4
kŕče	0,9		
tremor	0,7		

Požiadavka zvýšenej účinnosti a zároveň čoraz vyšších nárokov na bezpečnosť je vo všeobecnosti tvrdým kritériom výberu liekov nielen pre lekára, ale obmedzuje aj výrobcu a tvorca pri rozhodovaní vo vývoji farmák. O tomto trende svedčia početné prípady zastavenia vývoja terapeuticky sľubného lieku alebo deregistrácie liekov napriek tomu, že požiadavky na definovanie rizika lieku pred jeho registrovaním sú čoraz tvrdšie a predlžujú a združujú vývoj nového lieku. Až hodnotenie v podmienkach širokej praxe v dôsledku zefektívnenia monitoringu rizika, zrýchleniu komunikácií, medializácia prípadov poliekového poškodenia je kľúčovým filtrom, či liek zostane v terapii.

V poslednom období boli pri veľkej publicite médií deregistrované viaceré zaujímavé molekuly renomovaných farmaceutických firiem, ktoré boli výhodné z hľadiska vysokej účinnosti ako je cerivastatín, triazolam, mibefradil, sparfloxacin, grepafloxacin, rosiglitazón a iné, citované podľa správ liekových agentúr FDA, ŠUKLu Bratislava a pod. Medializácia prípadov poliekového poškodenia významne prispieva k zmenám tolerancie liekového rizika. Po rozšírení a zrýchlení informačných kanálov o liekoch sa pacient alebo jeho príbuzní stávajú často nepríjemným kritikom rozhodovania vo farmakoterapii. Z praxe lekárov možno dokladovať mnoho prípadov, kedy na základe informácie z médií a iných informačných zdrojov akým je PIL (Písomná informácia o lieku) v časti o možných nežiaducich účinkoch, kontraindikáciách a varovaniach⁽¹¹⁾, pacient odmietol používať liek alebo ho nepoužíval podľa inštrukcií lekára. Noncompliance, alebo nespolupráca pacienta pri dodržaní terapeutického postupu pri chronicky používaných liekoch presahuje vo všeobecnosti viac ako 50 % a pravdepodobne je vysoká aj pri psychofarmakách. Stále je podceňovaný faktor compliance pri vyhodnocovaní efektívnosti farmakoterapie napriek tomu, že sa rozhodujúcim spôsobom podieľa na zlyhaní farmakoterapie^(4, 12). Možno teda oprávnenne predpokladať, že ovplyvnením percepcie rizika pacientom sa tiež rozhoduje o výsledku, resp. úspechu farmakoterapie.

Je množstvo dôkazov, že vysoká účinnosť inovatívnych liekov v terapii ochorení CNS neprinesla vždy len profity pre pacienta, ale často bola spojená s výskytom vážnych NÚL, ktoré v konečnom dôsledku mohli znižovať efektívnosť liečby a prinášali zvýšenie priamych a nepriamych nákladov na celkovú zdravotnícku starostlivosť. Azda najlepším príkladom v histórii farmakoterapie v psychiatrii je skupina neuroleptík. Prvé liečivá zo skupiny fenotiazínov (chlopromazín) a neskôr vysoko účinné incizívne butyrofenóny (haloperidol) výrazne zmenili terapiu a prostredie psychiatrických oddelení, avšak následne vytvorili celý rad problémov vo forme extrapyramidovej symptomatológie (EPS syndróm, vrátane tardívnej dyskínezy), ale aj viacerých endokrinných a iných organotoxických porúch^(13, 14, 15). Prichodom druhej generácie antipsychotík sa podstatne zlepšili podmienky výberu liekov, i keď za cenu zvýšenia priamych nákladov. Paralelne sa zmenila aj percepcia a tolerancia ich rizika. Svedčí o tom stúpajúca spotreba atypických antipsychotík napriek ich relatívne vysokej cene oproti lacným, účinným ale rizikovým klasickým antipsychotikám. Percepcia rizika v prípade rozvojových, ekonomicky nedostatočne pripravených krajín nemôže byť

z pochopiteľných dôvodov rozhodujúcim kritériom preskripčnej selekcie.

Atypické antipsychotikum klozapín znamenal prínos v liečbe negatívnych príznakov schizofrénie, ako aj rezistentných psychóz. Zároveň priniesol do terapie nové prvky aktívneho monitorovania rizika v psychiatrii^(16, 17). Krátko po uvedení klozapínu na trh ako nádejnej novej látky bez hrozby extrapyramidovej symptomatológie a s účinkom aj pri psychózach rezistentných na klasickú liečbu, objavili sa správy o výskyte agranulocytózy. Prechodne síce poklesol záujem o jeho používanie, ale po vypracovaní systému prevencie agranulocytózy našiel znovu miesto v terapii a zostáva liekom voľby najmä pre rezistentné prípady a pre schizofrenikov s negatívnou symptomatológiou. Jeho používanie v praxi je poučné pre význam a ocenenie preventívnych spôsobov monitoringu rizika a poukazuje na dôležitosť aktívneho monitorovania NÚL v psychiatrickej praxi. Je zároveň aj dobrým príkladom zmeny percepcie rizika lieku v podmienkach klinickej praxe. Pôvodne „vysoko rizikový liek“ s vysokou frekvenciou výskytu fatálnych prípadov agranulocytózy zostáva vďaka účinnému monitorovaniu naďalej v puosobnosti psychiatrov.

Skúsenosti s klasickými neuroleptikami poukazujú na nežiaduce účinky spojené s hyperprolaktinémiou, ktoré sú závažnou záťažou. Môže sa prejaviť galaktorea, oligo a amenorea, sexuálna dysfunkcia, osteoporotické zmeny a zvýšené kardiovaskulárne riziko⁽¹⁸⁾. Aj niektoré moderné atypické antipsychotiká môžu vyvolávať hyperprolaktinémiu a sú snahy deliť neuroleptiká na prolaktín šetriace a prolaktín zvyšujúce. Je teda zrejmé, že existujú významné rozdiely medzi jednotlivými neuroleptikami z hľadiska endokrinologického rizika^(19, 20), dosiaľ však nie je dostatok jednoznačných dôkazov, ktoré by umožnili výber optimálnej molekuly alebo schémy podávania. Endokrinológovia odporúčajú monitorovať prolaktinémiu⁽²⁰⁾.

Jedným z dôvodov existujúceho rizika je nedostatočnosť systému hodnotenia rizika liekov. Požiadavka na efektívne a bezpečné lieky v preskripcii, ktoré sú drahé, naráža pri inovatívnych liekoch nových generácií na odpor ekonómov a ekonomicky orientovaných regulátorov liekov. Udávané dôvody sú však neúplné, pretože nie sú dostatočne dokumentované celkové prínosy farmakoterapie (outcome), vrátane možností

detekcie a prevencie rizika. Treba poznamenať, že „farmakoterapia NÚL“ tvorí obvykle 14–16% celkových nákladov na lieky aj v prípade dobre organizovanej zdravotnickej starostlivosti vyspelých krajín.

Spontánne monitorovanie NÚL formou hlásenia NÚL do národných centier patrí medzi kľúčové prvky systému farmakovigilancie. Tento termín možno voľne preložiť ako dohľad nad bezpečnosťou liekov. O tom ako funguje na Slovensku hlásny systém NÚL informujú údaje v grafe 1.

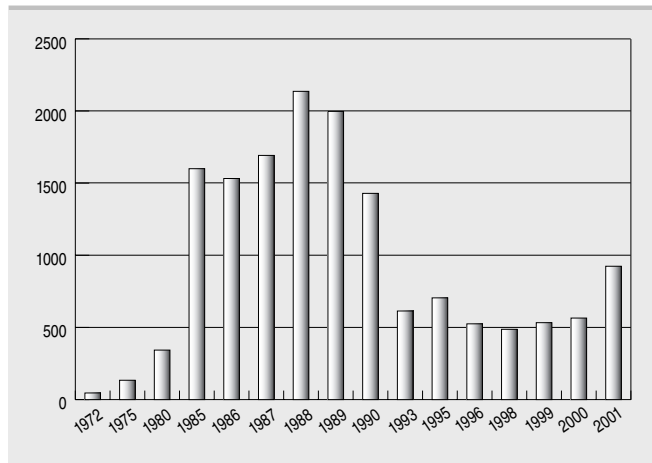
Ako vyplýva z dlhodobého prehľadu Národného centra pre NÚL v SR, charakterizujú ho v zásade tri obdobia. Po postupnom náraste hlásení do roku 1989 došlo v období transformácií zdravotníctva k prudkému poklesu spontánneho monitorovania rizika. Napriek cieľovým aktivitám v poslednom období len pomaly narastajú aktivity lekárov vo farmakovigilancii až na porovnateľnú úroveň vyspelých krajín. Podobný vývoj je i v ČR, ako to konštatujú Perlík so spoluautormi v recentnej publikácii⁽²⁸⁾. Je paradoxom, že bývalé Československo bolo jednou z desiatich krajín zakladajúcich členov tohoto WHO systému na konci šesťdesiatych rokov minulého storočia. Dlhé roky patrilo medzi vysoko aktívne krajiny v monitorovaní rizika liekov, okrem iného aj vďaka aktivitám osobností ako bol prof. Fink, prof. Vaneček, prof. Niederland, MUDr. Ježek a ďalší.

Charakteristika monitorovania rizika

Percepciu rizika psychofarmák meranú počtom hlásených NÚL charakterizujú z hľadiska spontánneho monitorovania dva poznatky, a to veľmi nízky počet hlásení od psychiatrov a relatívne nízky počet hlásení týkajúcich sa skupiny psychofarmák. Je to podstatný rozdiel v porovnaní s údajmi zo zahraničia, najmä z anglosaských krajín^(7, 9).

Nie sú známe príčiny, prečo u psychiatrov, neurológov a ďalších profesií pretrvávajú nízka aktivita v monitorovaní NÚL. Jedno z možných vysvetlení, ako aj hodnotenie percepcii rizika v SR môžu dokresliť výsledky pilotnej štúdie, kde sme na základe dotazníka (počet respondentov 286) zisťovali názor, kto je zodpovedný za bezpečnosť liekov. Až 87% lekárov odpovedalo, že za bezpečnosť liekov zodpovedá výrobca

Graf 1. Hlásenia NÚL do Národného centra v SR



Tabuľka 2. Počty hlásení od lekárov profesií kumulatívne v období 1989–2001 (databáza ŠUKL Bratislava)

profesia	počet	%
kožní lekári	4 634	54,03
internisti	1 181	13,73
pediatri	554	6,64
všeobecní lekári	488	5,6
všeob. závodní lek.	232	2,7
pneumológovia	256	2,98
infekční lekári	245	2,86
chirurgovia	151	1,76
gynológovia	101	1,18
reumatológovia	87	1,01
anesteziológovia	68	0,79
neurológovia	56	0,65
psychiatri	27	0,31

lieku. Lekár a pacient, ktorý ho používa, sú podľa účastníkov ankety len minimálne zodpovední za riziko.

Nie je to dobrý signál pre účinnú prevenciu NÚL. Ak človek adekvátnou mierou nepercipuje riziko, ťažko si predstaviť, že mu môže účinne predchádzať. Podľa kvalifikovaných odhadov možno predísť v priemere až jednej tretine nežiaducich účinkov, v prípade antibiotík viac než 50 %⁽²⁴⁾.

Zdá sa, že je pomerne veľký rozdiel v percepcii rizika medzi zdravotníkmi a ľuďmi pracujúcimi mimo zdravotníctva. Francúzski autori nedávno publikovali výsledky štúdie, v ktorej porovnávali názory na riziko nežiaducich účinkov niekoľkých liekových skupín⁽²⁵⁾. Zistili, že skupina pozostávajúca zo 400 zdravotníkov (278 všeobecných lekárov, 76 lekárníkov a 46 pracovníkov farmakovigilancie) považovala za najrizikovejšie lieky antikoagulanty. Naproti tomu vysokoškolsky vzdelaní nezdravotníci uvádzali ako rizikové lieky hypnotiká, anxiolytiká a antidepresíva, pričom za najbezpečnejší liek považovali aspirín.

Preventabilita rizika liekov

Vo vyspelých krajinách narastajú aktivity pre prevenciu medicínskeho rizika. V mienkotvornom časopise *New England Journal of Medicine* koncom minulého roku Leape⁽¹²⁾ analyzoval príčiny a hľadal spôsoby prevencie nežiaducich udalostí (adverse event) ako najcitlivejší parameter rizika liekov. V USA aj vo Francúzku existujú pre riešenie tohto problému vládne výbory. Hlásenie NÚL sa obvykle vníma ako stimulus v percepcii rizika.

Popri systémových opatreniach v zdravotníckej starostlivosti rozhoduje o úspešnosti prevencie v prvom rade vedomosť o existencii rizika a ochota ho percipovať. Prvým predpokladom je poznanie mechanizmov nežiaducich účinkov. Aj z toho dôvodu vzniklo pragmatické delenie na základe vzťahu k mechanizmu účinku daného lieku, a to na A a B typ NÚL, čo umožňuje lepšiu orientáciu pre potreby klinickej praxe⁽²¹⁾.

A typ (odvodené od anglického slova augmented) NÚL súvisia s mechanizmom účinku a sú zvýšenými prejavmi základných farmakodynamických vlastností látky. Príkladom je útlm po benzodiazepínových anxiolytikách. Ich frekvencia je častá, pohybuje sa nad 1 %⁽²²⁾ a sú dávkovo závislé. Na základe týchto poznatkov sú dobre predikovatelné.

Prevencia výskytu tzv. B typu NÚL je zložitá. Hoci sa vyskytujú zriedkavo (menej ako v 0,01 % frekvencií), ich následky bývajú väčšinou závažné, často letálne. Nesúvisia s hlavným mechanizmom účinku liečiva. Názov majú odvodený od anglického slova bizzard, nie sú dávkovo závislé, patria sem tzv. idiosynkratické reakcie. Spravidla sa problém B typu

NÚL manifestuje až po registrácii a dôsledkom často býva deregistrácia lieku. Zriedkavejšie sa vytvárajú obmedzenia použitia, hlavne ak sa nájde efektívny systém terapeutického monitorovania pacienta, ako v prípade klozapínu.

Do akej miery budú úspešné opatrenia na stimuláciu hlásenia NÚL a percepcie rizika závisí aj od úrovne systému farmakovigilancie⁽²²⁾. Skupina tzv. „pacientových nežiaducich účinkov“, vznikajúcich napríklad na podstate genetickej predispozície, tvorí problémovú časť preventabilného poliekového poškodenia. Rozvojom farmakogenetiky a farmakoepidemiologického výskumu šanca preventívnych postupov stúpa^(23, 24). Možnosť identifikácie rizikového pacienta, teda pomalého metabolizéra na základe fenotypizácie a genotypizácie, sa stáva všeobecne dostupnou metódou vo viacerých krajinách, napr. vo Švédsku a Dánsku.

Nepriamo z týchto údajov vyplýva, že ak si lekári nedostatočne uvedomujú svoju úlohu v prevencii liekového rizika tým, že nespolupracujú na monitorovaní nežiaducich účinkov, nemajú snahu identifikovať a ovplyvniť rizikového pacienta, je malá pravdepodobnosť vytvoriť predpoklad včasného záchytu poliekového poškodenia. Každý príspevok do národnej databázy a tým aj do veľkých databáz, zvyšuje ich kvalitu, možnosti odhadu frekvencie výskytu NÚL a vytvára podmienky pre **komunikáciu v hodnotení rizika**⁽²⁵⁾.

Komunikácia v hodnotení rizika

Percepcia rizika lieku vo všeobecnosti reflektuje viaceré charakteristické črty osobnosti lekára ako je jeho erudícia, úroveň etiky, schopnosť komunikácie a ďalších faktorov prostredia, v ktorom sa používa liek. Komunikácia pri hodnotení rizika je nutným predpokladom jeho úspešnej prevencie^(25, 26, 27, 28). Vzájomné komunikácie lekár – regulátor liekov, potrebné pred optimálnym výberom lieku pre pacienta formou preskripcie, sa majú uskutočňovať minimálne v dvoch rovinách:

1. **regulačná rovina** – určujúca dostupnosť liekov formou registrácie, kategorizácie a ďalších opatrení Ministerstva zdravotníctva, poisťovní
2. **informačná** – zaručujúca dostupnosť nezávislých informácií. V tejto rovine sa prostredníctvom vhodných informácií o riziku liekov pomáha dotvárať vzťah medzi pacientom a ordinujúcim lekárom.

Záver

Základné signálne informácie o riziku lieku v podmienkach bežného používania liekov v komunite sa získavajú najčastejšie z hlásení NÚL lekármi. V iných krajinách sú to farmaceuti, v poslednej dobe sa do procesu efektívne zapájajú aj diplomované sestry (Anglicko, Holandsko 30), čoraz častejšie sa objavujú hlásenia od samotných pacientov.

Pri verifikácii reálneho rizika a odhadovaní jeho následkov je nevyhnutná spolupráca medzi viacerými účastníkmi liekovej politiky.

Ochota spolupráce na vytváraní databáz v rámci Národných centier pre NÚL potrebných pre analýzy a prognostiky poliekového poškodenia vyžaduje v prvom rade vytvoriť podmienky pre percepciu rizika.

Tabuľka 3. Porovnanie A a B typu NÚL

A typ	B typ
<ul style="list-style-type: none"> • súvis s mechanizmom účinku • dávková závislosť • častá frekvencia > 1 % • dobrá predvídateľnosť • NÚ „molekuly lieku“ • záchyt pred registráciou 	<ul style="list-style-type: none"> • nezávislé na mechanizmoch účinku • nezávislé na veľkosti dávky (alergia po PNC) • frekvencia < 0,1 % • ťažko predvídateľné • pacientove „NÚ“ • zistenie až počas používania v praxi*

*postmarketingové obdobie používania lieku

Je dôležité vyškolenie "trénovaných očí" pre monitorovanie NÚL v podmienkach širokej praxe na základe vzdelávania a implementovania primeraných blokov v rámci pre a postgraduálnych programov celoživotnej edukácie lekára (CME – continual medical education).

Literatúra

1. van Boxtel Ch J, Santoso B, Edwards I R, eds. Drug benefits and risk: international textbook of clinical pharmacology. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd, 2001: 717.
2. Mamdani M, Herrmann N, Austin P. Prevalence of antidepressant use among older people: population-based observations. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1350-1353.
3. Foltán V, Čintala J, eds. Lieková politika a jej reflexia v spotrebe liekov na Slovensku. Bratislava ŠUKL 2001: 98.
4. Gajdošík J. Farmakoterapeutické rozhodovanie praktického lekára pre dospelých. *Slovenský lekár* 2002; 26: 438-442.
5. Anonymus. A review of drug-induced psychiatric effects (Part 6). *Worst Pills- Best Pills News* 1999; 5: 38.
6. Anonymus. Drug induced psychiatric symptoms (Part 2). *Worst Pills- Best Pills News* 2002; 8: 81-84.
7. Sutcliffe H, Macdonald L. Adverse drug reaction reporting – 2000 (Part 2). *Can Adverse Drug React News* 2001; 11: 3.
8. Kořínková V, Ježová D. Antidepressíva. In: Kriška M a kol. *Memorix klinickej farmakológie*. Bratislava SAP 2002: 707-732.
9. Uppsala Monitoring Centre, WHO collaborating centre for international drug monitoring Uppsala, Sweden.
10. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie*. Tigris 2002: 442.
11. Zbierka zákonov: Zákon o lieku: zákon č. 140/1998 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení neskorších predpisov.
12. Leape LL. Reporting of adverse events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1633-1638.
13. Kořínková V. Neuroleptiká. In: Kriška M a kol eds. *Riziko liekov v medicínskej praxi*. Bratislava SAP 2000: 391-409.
14. Caligiuri MP, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-induced movement disorders in the elderly. *Drugs&Aging* 2000; 17: 363-384.
15. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety* 2000; 23: 215-227.
16. Monitorovací systém Lex-Sys. Novartis.
17. Mancama D, Arranz MJ, Kerwin RW. Genetic predictors of therapeutic response to clozapine. *CNS Drugs* 2002; 16: 317-324.
18. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia : clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sciences* 2002; 71: 979-992.
19. Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF, Rosenheck R. Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 561-566.
20. Ondrejkočičová A, Payer J, Korcsog P, kriška M. Diferenciálna diagnostika hyperprolaktynémie se zameraním na antipsychotckú liečbu. *Lek. obz.* 2003; 52: 61-64.
21. Rawlins M D and Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions* (Ed. Davies, D. M.) Oxford Univ Press 1977: 10.
22. Davies DM, Ferner RE, de Glanville H. eds. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford Univ. Press 1977: 971.
23. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. Third Ed, New York, John Wiley & Sons, Ltd 2000: 874.
24. Bates DV, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implication for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
25. Bongard V, Menard-Tache S, Bagheri H, Kabiri K, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 433-436.
26. Neuten CI, Walop W. Where is the epidemiology in pharmacovigilance? *Pharmacoepid Drug Safety* 2000; 9: 337-340.
27. Jones JK. Pharmacogenetics and pharmacoepidemiology. *Pharmacoepid Drug Safety* 2001; 10: 457-461.
28. Perlik F, Slanař O, Šmíd M, Petráček J. Attitude of Czech physicians to adverse drug reaction reporting. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 367-369.
29. Meyboom RHB. The case for good pharmacovigilance practice. *Pharmacoepid Drug Safety* 2000; 9: 335-336.
30. Bakstrom M, Mjorðal MM, Dahlquist R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses. *Pharmacoepid Drug Safety* 2002; 11: 647-650.

Bezpečnosť farmakoterapie je v priamej úmernosti k percepčii rizika a je zároveň jedným z najdôležitejších princípov kvality farmakoterapie.

*prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.
Farmakologický ústav LFUK, Bratislava
Sasinkova 4, Slovenská republika
e-mail: kriska@fmed.uniba.sk*