

ZNAČAJ PRAĆENJA NEŽELJENIH REAKCIJA LEKOVA

Dragica Stojanović³⁰, Zorana Kovačević¹, Gordana Žugić²

REZIME

Farmakovigilanca podrazumeva skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi sa lekom, čiji je krajnji cilj dostupnost bezbednih i efikasnih lekova pacijentima i njihova racionalna terapijska primena. Cilj ovog rada je, pre svega, da se razvije svest zdravstvenih radnika veterinarske struke o značaju praćenja bezbednosti lekova i ukazivanja na činjenicu da je aktivno učešće u tom procesu njihova moralna i profesionalna dužnost i obaveza. U Republici Srbiji je tokom 2011. godine zabeležen porast broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na humane lekove, u odnosu na prethodne godine, što je rezultat intenzivnog rada ALIMIS-a na edukaciji i informisanju kako zdravstvenih radnika, tako i nosilaca dozvole za lek. Pored stalnih napora da se farmakovigilanca integriše u kliničku praksu, još uvek u postmarketinškoj fazi nema podataka o prijavljenim neželjenim reakcijama nakon primene veterinarskih lekova

Ključne reči: farmakovigilanca, neželjene reakcije, lekovi

UVOD

U razvijenim zemljama, shodno naporima kliničkih farmakologa i farmaceuta, farmakovigilanca se razvila u naučnu i veoma dinamičnu kliničku disciplinu. Začetak razvoja farmakovigilance vezuje se za tzv. talidomidsku katastrofu. Talidomid se u ranim 60-im godinama prošlog veka propisivao trudnicama za uspavljivanje i smanjenje mučnine, a njegova primena je izazvala 10.000-15.000 slučajeva teške deformacije ekstremiteta kod dece čije su majke uzimale ovaj lek (Sherman i Strauss, 1986). Posle ovog slučaja, mnoge zemlje su uspostavile sistem praćenja bezbednosti lekova, a sve u cilju ranog otkrivanja i prevencije mogućih rizika u vezi sa njihovom primenom. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), talidomidska katastrofa je podstakla Agenciju za hranu i lekove (Food and Drug Administration - FDA) da od sponzora zahteva da testiraju i utvrde relativnu bezbednost leka, pre pokretanja kliničkih ispitivanja za utvrđivan-

³⁰ dr Dragica Stojanović, red. prof., mr Zorana Kovačević, asistent, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad

² dr Gordana Žugić, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd

Rad je realizovan po projektu TR31062

je efikasnosti. Naime, FDA je pored procesa dobijanja dozvole za lek, uvela i proces podnošenja zahteva za dobijanje dozvole za novi lek (New Drug Application - NDA), kako bi se procenila bezbednosti i efikasnost pre puštanja leka u promet (Goločorbin Kon i sar., 2013). Danas u okviru FDA, pored humanog, postoji i centar za veterinarske lekove (Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine - CVM) koji prati izveštaje o neželjenim reakcijama (Adverse drug experience - ADE). Krajnji rezultat je sigurna primena kako humanih, tako i veterinarskih lekova, a što uključuje promene u obeležavanju, ili u retkim slučajevima, uklanjanje proizvoda sa tržišta ili čak povlačenje FDA dozvole za lek sa tržišta (Bataller i Keller, 1999).

U Evropskoj uniji, telo odgovorno za farmakovigilancu medicinskih proizvoda je Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency - EMA) (EMEA Mission Statement, 2006). U našoj zemlji, shodno zakonu (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, 2012) i drugim podzakonskim aktima (Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2014), odgovorno telo za farmakovigilancu je Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Naime, ALIMS organizuje i prati način prikupljanja i procenu neželjenih reakcija na lekove i vrši obradu i procenu dobijenih podataka o neželjenim reakcijama na lekove. U postupku organizacije farmakovigilance za veterinarski lek, ALIMS prati sistem bezbednosti životinja, bezbednosti lica koja životinjama daju lekove, bezbednost korisnika proizvoda životinjskog porekla, kao i zaštitu životne okoline. Iako ALIMS ulaže kontinuirani napor da edukacijom zdravstvenih radnika svih profila podigne nivo svesti o značaju farmakovigilance i praćenju neželjenih reakcija, još uvek nema podataka o neželjenim reakcija nakon primene veterinarskih lekova. Zato, pored iznošenja podataka o broju prijavljenih neželjenih reakcija na lekove koji se primenjuju kod ljudi, cilj ovog rada je i razvoj svesti zdravstvenih radnika veterinarske struke u našoj zemlji o značaju praćenja bezbednosti lekova i ukazivanja na činjenicu da je aktivno učešće u tom procesu njihova moralna i profesionalna dužnost i obaveza.

MATERIJAL I METOD

Radi analize broja prijavljenih neželjenih reakcija na humane lekove, korišćen je dostupan izveštaj ALIMS (Izveštaj o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u 2011. godini). Dostupni podaci prikazuju ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji (RS) (period od sedam godina, 2005. – 2011.), uključujući i broj prijave neželjenih reakcija na lekove i vakcine od strane zdravstvenih radnika i nosioca dozvole za humane lekove.

REZULTATI RADA I DISKUSIJA

U tabeli 1. je za period od 2005. – 2011. godine prikazan rastući trend broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na humane lekove. Tokom 2011. godine, Nacio-

nalnom centru za farmakovigilancu (NCF) ALIMS-a je prijavljeno ukupno 962 slučajeva neželjenih reakcija na lekove na teritoriji RS. Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lek u 2011. godini povećao se za 23,2%, u odnosu na 2010. godinu (962 prijave prema 781 iz 2010. godine) (tabela 1).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lek (NRL) u

R. Srbiji u periodu od sedam godina (2005-2011.)

Table 1. Overview of the total number of reported cases of adverse reactions to the drug in

Republic of Serbia for a period of seven years (2005-2011.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.
Ukupan broj prijavljenih NRL	102	266	337	423	572	781	962

Tabela 2. Prikaz broja prijave neželjenih reakcija na lekove i vakcine od strane zdravstvenih radnika (ZR) i nosioca dozvole za lekove (ND)

Table 2. Overview of the number of reports of adverse reactions to drugs and vaccines by health worker (HW) and the holder of drugs (HD)

Izveštač	Broj prijava na lekove	Broj prijava na vakcine	Ukupno
ZR	473	144	617
ND	332	13	345
Ukupno	805	157	962

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u (ukupno 962) tokom 2011. godine, 157 slučajeva se odnosilo na vakcine, a preostalih 805 na ostale lekove. Zdravstveni radnici su direktno prijavili NCF-u 617 slučajeva, dok je preko nosioca dozvole za lekove prijavljeno 345 slučajeva (tabela 2).

Razvijenost nacionalnog sistema praćenja bezbednosti lekova, odnosno nacionalnog sistema farmakovigilance, može se donekle proceniti brojem zabeleženih slučajeva na godišnjem nivou. Što je više prijava neželjenih reakcija, bolji je sistem praćenja bezbednosti lekova. Od početka rada NCF-u, odnosno od januara 2005. godine pa do kraja 2010. godine, prikupljena je ukupno 2481 prijava neželjenih reakcija na humane lekove sa приметnim stalnim rastućim trendom u prijavljivanju na godišnjem nivou, u

odnosu na period pre 2005. godine. Broj prijava u 2010. godini (781) na milion stanovnika u Srbiji iznosi 104 i predstavlja i dalje daleko manji broj od 200 prijava na milion stanovnika, što je prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) standard za dobro razvijen nacionalni sistem farmakovigilance, a za šta nam je potrebno 1500 prijava u jednoj godini. Agencija je dužna da, radi dobijanja podataka o farmakovigilanci za lek koji je u postupku dobijanja dozvole za lek, kao i za lekove koji se nalaze u prometu u Republici Srbiji, prikuplja i razmenjuje podatke o farmakovigilanci sa ovlašćenim centrom za farmakovigilancu SZO, kao i s drugim agencijama i ustanovama.

U cilju pružanja pouzdanih informacija zdravstvenim radnicima potrebno je poznavati profil bezbednosti i kvaliteta leka. Ove informacije postaju potpuno poznate tek pošto se lek registruje i počne da ga koristi veći broj pacijenata, u postmarketinškom periodu (Safety of medicines, 2002). Kao što je ranije rečeno, u RS je tokom 2011. godine zabeležen porast broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lek, u odnosu na prethodne godine, što je rezultat intenzivnog rada ALIMS-a na edukaciji i informisanju kako zdravstvenih radnika tako i nosilaca dozvole za lek o značaju prijavljivanja neželjenih reakcija na lek. Porast broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lek ne podrazumeva problem u kvalitetu leka, efikasnosti ili bezbednosti primenjenih lekova, već dobru praksu njihovog prijavljivanja.

Prema članu 163. Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (2012), zdravstvene ustanove, kao i privatna praksa, odnosno veterinarske ustanove, zdravstveni i veterinarski radnici dužni su da bez odlaganja obaveštavaju nadležni regionalni centar o ozbiljnoj ili neočekivanoj reakciji na lek koju primete. Prema tome, dužnost svake veterinarske ustanove i svakog veterinara je da odmah obaveštavaju Nacionalnu agenciju za lekove o novoj i neočekivanoj neželjenoj reakciji leka koju primete, ali i već registrovane i u uputstvu za primenu leka navedene neželjene reakcije koje, kako bi se pratila frekvencija i procenat njihovog pojavljivanja kod određenih vrsta i kategorija životinja, ali i kod ljudi (Stojanović i Boboš, 2007). Saradnja sektora za farmakovigilancu, koji je zadužen da prati neželjene efekte lekova, sa inspekcijским organima koji kontrolišu pridržavanje propisa o karenci i maksimalno dozvoljenim koncentracijama rezidua u tkivima i proizvodima animalnog porekla, doprinosi otklanjanju potencijalnog rizika na zdravlje ljudi nakon primene veterinarskih lekova (Stojanović, 2005). Gotovo u svim zemljama raste svest o značaju farmakovigilance veterinarskih lekova. Zabeležen je značajan rastući trend prijavljivanja neželjenih reakcija ovih lekova poslednjih godina (Keck i Ibrahim, 2001). Tako je u Nemačkoj tokom 2013. godine prijavljeno 250 neželjenih reakcija, dok je tokom 2012. godine bilo prijavljeno 197. Kao i prethodnih godina, većina prijavljenih reakcija je vezana za upotrebu antiparazitskih lekova (46,4%) (Müntener i sar., 2014). U Južnoj Africi je u periodu od marta 2004. do februara 2006. godine prijavljena ukupno 21 neželjena reakcija. Ovo je iznenađujuće s obzirom da u ovoj zemlji postoji zakonska obaveza veterinarskih stručnjaka da prijave sve neželjene reakcije veterinarskih lekova (Naidoo i Sykes, 2006). Iako se čini da se neželjene reakcije na veterinarske lekove retko javljaju, one mogu biti česte i to kao posledica profesionalne greške ili nepravilne primene (Woodward, 2009).

ZAKLJUČAK

Razvojem moralne i profesionalne svesti zdravstvenih radnika veterinarske struke o značaju praćenja bezbednosti lekova povećava se kako svest o zakonom definisanoj obavezi o značaju farmakovigilance, tako i svest o značaju prijavljivanja neželjenih reakcija veterinarskih lekova. Postmarketinško praćenje neželjenih reakcija lekova na različitim vrstama i kategorijama životinja ukazuje na činjenicu da je aktivno učešće u tom procesu njihova moralna i profesionalna dužnost i obaveza.

LITERATURA

1. Bataller, N., Keller, W.C. Monitoring adverse reactions to veterinary drugs. *Pharmacovigilance. Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 15 (1): 13-30, 1999.
2. EMEA Mission Statement. <http://www.emea.europa.eu/mission.htm>, 2006.
3. Goločorbin Kon, S., Vojinović, A., Lalić-Popović, M., Pavlović, N., Mikov, M. Lekovi „Siročići“, *Medicinski Pregled*, LXVI, 9-10, 373-378, 2013.
4. Izveštaj o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove za 2011. godinu, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2011.
5. Keck, G. and Ibrahim, C. Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 24, 6, 369–455, 2001.
6. Müntener, Bruckner, Kupper, Althaus, Schäublin, *Vigilance for veterinary medicinal products: reports of adverse reactions in the year 2013. Schweiz Arch Tierheilkd.* 156, 11, 519-25, 2014.
7. Naidoo, V., Sykes, R. Overview of suspected adverse reactions to veterinary medicinal products reported in South Africa (March 2004 - February 2006). *J S Afr Vet Assoc.* 77(3):164-7, 2006.
8. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, *Službeni Glasnik RS*, broj 64/2011, 2014.
9. Safety of medicines – a guide to detecting and reporting adverse drug reaction, 2002.
10. Sherman, M., Strauss, S. Thalidomide. A Twenty-Five Year Perspective, *Food Drug Cosm. Law Journal.* 458-466, 1986.
11. Stojanović, D., Boboš S. Primena farmakološki aktivnih supstanci u govedarskoj proizvodnji - usaglašavanje sa propisima evropske, *Savremena poljoprivreda* 56 (3–4): 68–74, 2007.
12. Stojanović D. Neki elementi uskladjivanja zakonske regulative u oblasti veterinarskih lekova prema zahtevima EU. *Veterinarski žurnal Republike Srpske.* 5 (1–2): 80–3, 2005.
13. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, *Službeni Glasnik RS*, broj 30/2010 i 107/2012.
14. Woodward, K.N. Veterinary Pharmacovigilance in the European Union, in *Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products* (ed K. N. Woodward), Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, 2009.

THE IMPORTANCE OF MONITORING ADVERSE DRUG RE-ACTIONS

by

Dragica Stojanovic¹, Zorana Kovacevic¹, Gordana Zugic²

SUMMARY

Pharmacovigilance represents a set of activities related to the collection, detection, assessment, understanding and prevention of adverse reactions to the drug, as well as other problems related to the drug, whose ultimate goal is the availability of safe and effective medicines to patients and their rational therapeutic applications. In our country, there are constant efforts to integrate pharmacovigilance into clinical practice, or in the everyday practice of health professionals. The aim of this paper is to raise awareness of health workers veterinary profession about the importance of monitoring drug safety and point out the fact that active participation in the process of their moral and professional duty and obligation. In the Republic of Serbia in 2011, there was a rise in the number of reported cases of adverse reactions to the drug compared to the previous year as a result of intensive work ALIMS on education and information to health workers and holders of a drug on the importance of reporting adverse reactions to the drug.

Key wards: pharmacovigilance, adverse reactions, drugs

Primljeno: 20. 10. 2015.

Prihvaćeno: 29. 10. 2015.