

### Obsah:

Současný pohled na antiepileptickou terapii  
- dokončení .....1

Berlínská deklarace o farmakovigilanci ..... 2

## SOUČASNÝ POHLED NA ANTIEPILEPTICKOU TERAPII

*Dokončení z č. 5/2005*

**Novější antiepileptika** (léky „nové řady“, uváděné do praxe od počátku 90. let minulého století) jsou řazena chronologicky podle dostupnosti na našem trhu.

**Vigabatrin** (VGB, 2000-4000 mg/den, obvykle 3000 mg/den) dnes zůstává lékem volby u infantilních spasmů. Dobrá účinnost v léčbě parciálních záchvatů byla zastřena pozorováním periferní retinální degenerace s narušením zorného pole u některých pacientů. U VGB léčených pacientů jsou nutné pravidelné kontroly perimetru. VGB může mít i negativní vliv na psychiku, může působit depresogenně, mohou se vyskytnout i psychotické příznaky.

**Felbamát** (FBM, 1800-4800 mg, obvykle 2400 mg/den) je určen k léčbě těžkých refrakterních záchvatů v rámci Lennoxova-Gastautova syndromu. Léčba je vzhledem k možným závažným komplikacím (aplastická anémie, hepatální postižení) vyhrazena jen pro specializovaná pracoviště.

**Lamotrigin** (LTG, 100-800 mg/den, obvykle 200-500 mg/den) se řadí k lékům první volby v léčbě epilepsie u žen ve fertilním věku. Jedná se rovněž o širokospektré antiepileptikum, zhoršuje jen některé vzácné myoklonické syndromy počínající v dětském věku (syndrom Dravetové, těžká myoklonická epilepsie v dětství - SMEI) a progresivní myoklonické epilepsie. LTG rovněž potlačuje fotosenzitivitu. Neindukuje cytochrom P450, neovlivňuje významně hladiny hormonů a účinnost kontracepce, nezasahuje do metabolismu kyseliny listové. Má pozitivní psychotropní účinky, používá se v psychiatrii jako stabilizátor nálady, má rovněž vlastní antidepresivní účinky. Nevýhodou je nutnost pomalého nasazování pro riziko vzniku závažných idiosynkratických účinků (rash až v 5-10 %) <sup>20/</sup>. Přidání LTG může akcentovat neurotoxické účinky CBZ <sup>9/</sup>. Perorální kontraceptiva indukující glukuronyl-transferázu mohou snižovat sérovou hladinu LTG o 41-64 %, vysazení hormonální antikoncepce u ženy užívající LTG může naopak vést ke klinicky významnému zvýšení jeho hladiny <sup>21/</sup>. Ze studií (se zatím ale relativně nízkým počtem pacientek na monoterapii) vyplývá potenciálně nízká teratogenita LTG <sup>22/</sup>.

**Gabapentin** (GBP, 900-4800 mg/den, obvykle 2400 mg/den) je šetrný, velmi dobře tolerovaný lék s lineární kinetikou, bez známých interakcí s ostatními antiepileptiky, neindukuje jaterní enzymy. GBP může mít anxiolytické účinky. Je vhodný pro terapii epilepsie např. ve stáří, u polymorbidních nemocných. Nevýhodou je úzké spektrum účinku - parciální záchvaty, případně sekundárně generalizované, a nutnost podávání ve třech denních dávkách. GBP může zhoršit absence a záchvaty myoklonické. GBP je účinný v léčbě neuralgií, bolestivých neuropatií a v profylaxi migrény.

**Topiramát** (TPM, 100-1000 mg/den, dnes v monoterapii obvykle 100-150 mg/den, v polyterapii 200-300 mg/den). Uvedené nižší dávky prokázaly ve studiích velmi dobrou účinnost a výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků oproti dříve doporučovaným dávkám vyšším <sup>23/</sup>. TPM je širokospektré

a velmi účinné antiepileptikum s příznivou farmakokinetikou, účinné i u těžkých myoklonických epilepsií. Recentně byl popsán synergický efekt s LTG <sup>24/</sup>. V roce 2003 byl TPM registrován v ČR pro profylaktickou terapii migrény. Nevýhodou (u některých pacientů naopak výhodou) může být pokles hmotnosti. Zejména při rychlé titraci se mohou projevit neurotoxické nežádoucí účinky (útlum, kognitivní problémy, poruchy řeči, parestézie). Vzácně byl popsán akutní rozvoj glaukomu s myopií, který je po vysazení léčby reverzibilní. Komplikací léčby může být nefrolitiáza.

**Tiagabin** (TGB, 20-60 mg/den, obvykle 40 mg/den) je užíván jako „add-on“ u parciálních záchvatů, může však vyvolat nekonvulzivní (absence) status u pacientů s primárně generalizovanou epilepsií.

**Levetiracetam** (LEV, 1000-4000 mg/den, obvykle 2000-3000 mg/den) je užíván v „add-on“ terapii parciálních záchvatů a sekundárně generalizovaných záchvatů. Farmakokinetika LEV je příznivá, podává se ve dvou denních dávkách, neindukuje cytochrom P450, nejsou známy interakce s jinými antiepileptiky, je dobře tolerovaný, potlačuje rovněž fotosenzitivitu.

**Pregabalin** (PGB, 75-600 mg/den, obvykle 480 mg/den) je lék, který aktuálně přichází na trh. Jde o účinný lék při léčbě fokálních a sekundárně generalizovaných záchvatů, svým profilem je velmi blízký GBP. Možné je podávání ve dvou denních dávkách. Tolerance léku je velmi dobrá, navíc má velmi slibné anxiolytické účinky. V tomto ohledu je studován i v psychiatrii, zejména při léčbě generalizované úzkostné poruchy. Slibné výsledky mají i studie u diabetické periferní neuropatie, postherpetické neuralgie a fibromyalgie.

### Interakce

Některá antiepileptika (**Tab. 5**) jsou induktory skupiny enzymů cytochromu P450 a tímto způsobem mohou vést ke snížení hladiny řady dalších léků metabolizovaných v játrech: antiepileptika, psychofarmaka, hormonální kontracepce (snížení účinnosti), interní medikace (např. warfarin), analgetika, mohou interferovat s metabolismem kyseliny listové (riziko vrozených vad) a vitamínu D (osteopenie).

**Tab.5. Rozdělení antiepileptik podle vlivu na cytochrom P450**

AED indukující cytochrom P450	AED neindukující cytochrom P450
felbamát	etosuximid
fenobarbital	gabapentin
fenytoin	klobazam
karbamazepin	klonazepam
oxkarbamazepin	levetiracetam
primidon	lamotrigin
topiramát nad 200 mg/den	tiagabintopiramát do 200 mg/den
	valproát
	vigabatrin
	zonisamid

## Závěr

Možnosti farmakoterapie epileptického onemocnění se stále zdokonalují. Vlastní antikonvulzivní účinnost starých a nových léků je srovnatelná. Nové léky však působí i novými farmakodynamickými mechanismy, mají výhodnější farmakokinetiku, jsou výrazně lépe tolerovány. Po stránce somatické i psychické je dlouhodobá léčba bezpečnější a kvalita života nemocných lepší. Optimální kvalita života nemocných je hlavním cílem antiepileptické léčby. U farmakorezistentních nemocných je dnes k dispozici i nefarmakologická léčba - epileptochirurgická a léčba pomocí vagové stimulace.

## Literatura

1. Dolanský J. Současná epileptologie. Praha: Triton, 2000:1-165.
2. Komárek V. Epilepsie a epileptické syndromy. Praha: Galén, 1997:1-177.
3. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 1. Diagnostika a léčba. Psychiatr pro Praxi 2004; 3: 123-130.
4. Genton P, Salas Puig J, Tunon A, Lahoz C, Gonzales Sanchez M. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libbey, 1994: 253-265.
5. Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VIII. EpiStop, Mediforum, 2004: 1-56.
6. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1998; 61/94(6) tematická příloha: 1-16.
7. Hovorka J, Nežádal T, Herman E. Epileptické a neepileptické psychogenní záchvaty v neuropsychiatrickém centru, Nemocnice Na Františku: diagnostické zkušenosti. Psychiatrie, Suppl 2, 2003; 7: 37-38.
8. Brázdil M, Hadač J. Definice farmakorezistentní epilepsie, příčiny intraktability. In: Brázdil M, Hadač J, Marušić P (Eds). Farmakorezistentní epilepsie. Praha: Triton, 2004: 12-14.
9. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The Importance of Drug Interactions in Epilepsy Therapy. Epilepsia 2002; 43(4): 365-385.
10. Leppik IE. Antiepileptic Drugs (AEDs). In: Leppik IE(Ed). Contemporary Diagnosis and Management of the Patient With Epilepsy. Newtown: Handbooks in Health Care, 2001: 74-116.

11. Hovorka J, Nežádal T. Volba antiepileptik - kapitola 1.4. Zárubová J (Ed). Žena a epilepsie. Praha: Maxdorf, 2004: 21-26.
12. Hovorka J, Janicadisová M. Epilepsie a epileptické záchvaty ve vyšším věku. Čes Slov Neurol Neurochir 2002; 65/98(6) tematická příloha: 11-12.
13. Hovorka J, Herman E. Neuropsychiatrické aspekty u epilepsie. Čes Slov Neurol Neurochir 2001; 63, Suppl (tematická příloha leden): 1-6.
14. Hovorka J, Herman E, Nežádal T. Epilepsie a základy antiepileptické léčby - část 2. Diagnostika a léčba - aspekty psychiatrické. Psychiatr pro Praxi 2004; 4: 191-196.
15. Meador KJ, Gilliam KG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and Behavioral effect of antiepileptic drugs. Epilepsy & Behavior 2001; 2: 1-17.
16. Brodie MJ, Schachter SC. Pharmacological treatment. In: Brodie MJ, Schachter SC. Epilepsy. Second edition. Oxford: Health Press, 2001: 27-56.
17. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et. al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med; 329: 1383-1388.
18. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, et. al. Neural defects and derangement of homocystein metabolism. N Engl J Med 1991; 324: 199-200.
19. Nau H. Toward the mechanism of valproic acid induced neural tube defects. In: Tomson T, et al, eds. Epilepsy and pregnancy. Chichester: Wrightson Biomedical, 1997: 35-42.
20. Guberman A, Schlienger RG, Knowles SK, Shear NH. Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Neurology 1998; 51: 1172-1175.
21. Sabers A, Bucholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. Epilepsy Res 2001; 47: 151-154.
22. Sabers A, Dam M, a-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J, Mouritzen Dam A. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. Acta Neurologica Scandinavica 2004; 109(1): 9-13.
23. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. Acta Neurologica Scandinavica 2002; 106(4): 183-189.
24. Borowicz KK, Luszczki JJ, Duda AM, Czuczwar SJ. Effect of Topiramate on the Anticonvulsant Activity of Conventional Antiepileptic Drugs in Two Models of Experimental Epilepsy. Epilepsia 2003; 44(5): 640-646.

## BERLÍNSKÁ DEKLARACE O FARMAKOVIGILANCI

Na přelomu října a listopadu 2003 se sešla pracovní skupina Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) na jednání v Berlíně k diskusi nad problematikou farmakovigilance. Po roce další práce s výsledky diskuse vydala skupina v lednu 2005 Berlínskou deklaraci k farmakovigilanci. Plný text v angličtině můžete nalézt na <http://www.isdbweb.org>. Farmakoterapeutické informace, jako člen ISDB, přináší její souhrn hlavních bodů deklarace, které se mohou stát podnětem k vážnému zamyšlení veřejné správy, zdravotnickým pracovníkům i pacientům.

## SOUHRN

Nežádoucí účinky léčiv (NÚ) významně snižují kvalitu života, zvyšují počet hospitalizací, prodlužují jejich délku a zvyšují úmrtnost. Finanční dopady NÚ na zdravotnický systém jsou obrovské. Některé poslední trendy ve vývoji regulace léčiv mohou navíc vést k tomu, že nežádoucím účinkům bude vystaveno více lidí, například díky trendu zkracování doby potřebné k uvedení nového léku na trh (t.j. bez řádných dlouhodobých studií bezpečnosti), rozvoji nadnárodního obchodování s léky, které je činí rychle dostupnými velkému počtu lidí, společně s trendem rozvoje samoléčby a uvolňování preskripčních omezení i u potenčně nebezpečných léků.

**Problémy:** Systémy farmakovigilance nejsou organizovány a financovány tak, aby optimálně sloužily pacientům a veřejnosti. Například Evropská léková agentura (EMA) patří pod Generální ředitelství podnikání Evropské komise, nikoliv pod Generální ředitelství ochrany zdraví a spotřebitelů, což je na první pohled patrný konflikt zájmů. Jen velmi málo informací o nežádoucích účincích léčiv, o kterých vědí regulační úřady, je poskytováno zdravotnickým pracovníkům. EMA a národní regulační úřady jsou velkou měrou financovány farmaceutickým průmyslem a dosud žádný zákon nenaučuje financovat farmakovigilanci z veřejných zdrojů.

Informace o nežádoucích účincích jsou často nedostatečné a tajné. Výzkum nežádoucích účinků je nedostatečný, proto ani přesná incidence (ať už v populaci, nebo vázaná na preskripci) konkrétních nežádoucích účinků není známa. Informace o nežádoucích účincích od farmaceutického průmyslu a regulačních úřadů nejsou obvykle dostupné veřejnosti.

Motivace zdravotnických pracovníků k práci na farmakovigilanci je nízká, je jen málo pobídek k účasti na tomto procesu, a tak jen zlomek nežádoucích účinků je hlášen do systému.

Pacienti dostávají nepřiměřené a nesrozumitelné informace o NÚ. Hlášení od pacientů, jediných, kdo skutečně trpí nežádoucími účinky, často nejsou akceptována pracovníky v zavedených monitorovacích centrech a regulačních úřadech.

**K větší otevřenosti:** Transparence, založená na legislativě o svobodném přístupu k informacím, by měla být normou. Ode dne, kdy je lék uveden na trh, regulační a farmaceutický průmysl musí dovést přístup ke všem relevantním údajům z klinických a pre-klinických studií, včetně studií na zvířatech. Zdravotníci a lékové bulletinové je potřebují mít veřejně dostupné, aby mohli vyhodnotit poměr prospěchu a škodlivosti léčby důkladněji, než může být učiněno jen na základě souhrnu údajů o přípravku (SPC) a podkladů, které je průmysl ochoten poskytnout. Poskytovatelé zdravotní péče musí být bezodkladně informováni o nových poznatcích o nežádoucích účincích. Musí existovat nástroje pro odhalení potenčně nebezpečných konfliktů zájmů kdekoli se mohou vyskytnout. **Sdílení údajů z farmakovigilance:** Musí být posílena užší spolupráce a integrace mezi národními a mezinárodními institucemi ve farmakovigilanci. Musí být zavedena standardní metodika vyšetřování „lékových nehod“ vedoucí k postupům jejich předcházení.

**Zlepšení hlášení a získávání informací:** Hlášení NÚ léčiva po jeho uvedení na trh musí

být aktivně podpořeno a musí zahrnout všechny dotčené strany (t.j. lékaře, farmaceuty, sestry, ošetrovatelky, léčitele a pacienty). Aby toho bylo snáze dosaženo, výuka farmakovigilance by měla začít od začátku profesionálního vzdělávání zdravotnických pracovníků. V případě specifických obav o bezpečnost léku by měly vládní a nevládní instituce (jako např. pojišťovny) zahájit vhodné studie.

**Lepší informace pro pacienty a od nich:** Na začátku každé léčby by pacienti měli dostat úplnou a nezkrácenou informaci o prospěchu a poškození, které léčba může přinést. Nezávislé informace o léčbě by měly být pacientům k dispozici kdekoli jsou léčeni (včetně nemocnic). Tyto informace by měly být testovány na srozumitelnost.

## JEDNOTLIVÉ NÁVRHY

Po zvážení rostoucí důležitosti farmakovigilance a mnoha překážek k jejímu provozování pracovní skupina připravila následující návrhy.

### 1. Základní strategie

#### 1.1. Přístup ke všem relevantním údajům

Protokoly a výsledky preklinického výzkumu (studie na zvířatech a toxikologické studie) a klinických studií, které jsou centrálně evidovány (národně nebo mezinárodně), by měly být napojeny do celosvětového registru s použitím unikátního celosvětového číslovacího systému. Registrace by měla být provedena před zahájením studie (v čase schválení etickou komisí, či schválení financování) a měla by zahrnovat jak studie léčby léčivými přípravky, tak ostatními metodami. Úplné údaje musí být veřejně přístupné nejpozději v okamžiku prvního uvedení léčiva (metody) na trh, bez ohledu na způsob schválení. Evidované údaje z výzkumu musí splňovat normy CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), včetně doporučení o hlášení poznatků o škodlivosti. Registr musí být přístupný zdarma. Musí být otevřen všem budoucím zájemcům o evidenci a spravován nezávislou organizací. Musí být stanoveny mechanismy k zajištění validity evidovaných dat a možnosti elektronického prohledávání. Všechny vědecké časopisy by měly požadovat jako podmínku posouzení přijetí k publikaci registraci ve veřejném registru studií, jak bylo oznámeno Mezinárodním výborem editorů lékařských časopisů (International Committee of Medical Journal Editors). Současné normy pro hlášení bezpečnosti v klinickém hodnocení musí být revidovány. Informace o všech nežádoucích příhodách nebo nežádoucích účincích podle studovaných skupin by měly být do hlášení systematicky zahrnuty, stejně jako detailní popis případů dosud neznámých nežádoucích příhod či účinků a upřesnění počtu a důvodů pro odstoupení ze studie.

Charakter a frekvence všech nežádoucích příhod, které se vyskytly v průběhu vývoje léčiva, by měly být plně deklarovány a zmíněny v souhrnu údajů o přípravku, aby nedocházelo k žádné ztrátě informací. Pokud je schválen specifický léčebný program, musí být všechny informace z preklinických (t.j. studií na zvířatech) nebo klinických studií poskytnuty ošetřujícímu lékaři, a na žádost i pacientům a lékovým bulletinům. Hlášení nežádoucích účinků by mělo být povinné v každém případě, včetně specifických léčebných programů.

#### 1.2. Hlášení NÚ

Hlášení NÚ po uvedení léčiva na trh by mělo být aktivně podporováno a mělo by zahrnovat jak všechny zdravotnické pracovníky (včetně farmaceutů, sester, ošetrovatelek a léčitelů), tak pacienty.

Formuláře na hlášení NÚ by měly být široce přístupné (v časopisech, příručkách, kompendiích, v lékárnách, na internetu atd.). Mělo by být jednoduché je vyplnit. Možnost přijímat hlášení přes telefon, včetně bezplatných linek, by měla být zvažena a zhodnocena podle lokálních podmínek. Instituce, kterým je hlášen nežádoucí účinek, by měly rutinně poskytovat zpětnou vazbu hlásícím lékařům o zaznamenaných údajích a o dalších hlášeních NÚ daného léku. Spontánně hlášené NÚ musí být přístupné bez omezení, kromě osobních údajů pacientů a hlásících osob.

#### 1.3. Transparence

Zdravotničtí pracovníci by měli být bezodkladně informováni o nových poznatcích, aby mohli plně informovat pacienty a umožnit jim tak skutečně informované rozhodování. Informace o NÚ by měly zahrnovat popis toho, jak příslušný účinek ovlivňuje kvalitu života. Měla by být zavedena pravidla „správné farmakovigilanční praxe“ se zvláštním zřetelem k etickým a legislativním základům hlášení, zlepšení přístupu k datům pro zdravotnické pracovníky a pacienty a transparence ve farmakovigilanci.

#### 1.4. Hodnocení účinnosti farmakovigilance

Musí být proveden nezávislý výzkum účinnosti farmakovigilance, který by zodpověděl mimo jiné otázku, jak současné systémy v minulosti dokázaly detekovat relevantní NÚ a ochránit pacienty od nebezpečného používání léčiv. Měl by být zhodnocen dopad farmakovigilance na veřejné zdraví a nákladnost celého zdravotnického systému.

## 2. Tvůrci lékové politiky a regulátoři

### 2.1. Obecné strategie

„Činnosti související s farmakovigilancí musí být adekvátně financovány z veřejných zdrojů“. Zavedení tohoto nového pravidla (čl. 67-4 Nařízení 726/2004/EC) musí být prosazeno do praxe. Zákony a nařízení týkající se marketingu a reklamy musí být prosazeny v praxi. Reklama, která může negativně ovlivnit kvalitu lékařské péče, by měla být zakázána. Reklama zaměřená přímo na pacienty by měla být navždy zakázána. Ti, kdo propagují a prodávají léčiva na předpis přes internet, by měli být trestně stíháni. Podložené podezření z NÚ, nebo podezření z významného zvýšení výskytu známého NÚ,

vyžaduje od všech zúčastněných okamžitý zásah na ochranu pacientů ještě předtím, než kauzalita či správnost zvýšení incidence je potvrzena, zvláště pak tehdy, pokud očekávaný prospěch z léčiva může být dosažen jinou cestou. Měla by být zavedena standardní mezinárodní metodika k vyšetřování "lékových nehod", která bude v praxi rutinně prováděna podobně, jako je tomu při vyšetřování leteckých nehod.

### 2.2. Transparence

Transparence by měla být normou, založenou na legislativě o svobodném přístupu k informacím. Zavedení článku 73 Nařízení č. 726/2004/EC o veřejném přístupu k dokumentům, které jsou v držení Evropské lékové agentury, musí být uplatněno pro zdravotnické pracovníky, patientské organizace apod.

Farmakovigilanční údaje by měly být rutinně integrovány ve veřejné databázi Evropské lékové agentury. Anonymizované údaje o všech hlášených NÚ by měly být veřejně přístupné na webové stránce agentury. Informace o NÚ a míře jejich výskytu by měly být podány srozumitelnou formou. Udávat riziko v relativních číslech může být zavádějící a nepamáhá porozumění rizika a škodlivosti léčiva. Měla by být používána absolutní čísla a přístupy, jako je například NNH ("počet léčených potřebný k poškození jednoho z nich!"), nebo vyjádření frekvence typu „tři z každých deseti pacientů“. K ještě většímu porozumění by měla být, kdykoliv je to možné, použita vizualizace. Informace o všech tématech farmakovigilance, včetně zápisů z farmakovigilančních jednání, by měly být přístupné. Nejistota o poměru prospěchu a škodlivosti by neměla být ignorována nebo zlehčována. Pokaždé, když je bezpečnostní riziko komunikováno přímo zdravotnickým pracovníkům, měla by jej provázet i komunikace vůči pacientům ze strany EMEA nebo národních úřadů. V případě specifických obav o bezpečnost léčiv, vládní a nevládní organizace (například pojišťovny) by měly zahájit nebo financovat vhodné studie, například studie případů a kontrol nebo kohortové studie, za účelem získání a poskytnutí těch nejlepších informací o bezpečnosti léčiva. Mělo by být zavedeno veřejné slyšení během hodnotícího procesu. Neměla by být povolena žádná jednání expertů za zavřenými dveřmi, stejně jako žádné zprávy expertů s konfliktem zájmů.

### 2.3. Koordinace s minimálním konfliktem zájmů

Veřejně financované a nezávislé útvary bezpečnosti léčiv sledující poregistrační marketing by měly být založeny jak národně, tak na úrovni EU, jako součást systému ochrany veřejného zdraví, odděleně od úřadů schvalujících léčiva. Osobní financování od farmaceutického průmyslu by mělo být přísně zakázáno pro personál těchto útvarů. Lékaři s konfliktem zájmů by neměli být členy výborů, které posuzují poškození a prospěch konkrétních léčiv nebo zdravotnických prostředků. Podle článku 63 Nařízení 726/2004/EC, raportéři a experti účastníci se farmakovigilančních jednání nebo pracovních skupin těchto útvarů musí deklarovat, na každém jednání, jakékoliv specifické zájmy, které by mohly být považovány za poškozující jejich nezávislost ve vztahu k projednáváním bodům agendy. EMEA by měla být přesunuta z oblasti DG pro podnikání do oblasti DG ochrany spotřebitelů a veřejného zdraví. Musí být zlepšena koordinace mezi národními a mezinárodními agenturami a farmakovigilančními centry. Musí být zajištěna integrace mezinárodních farmakovigilančních činností. Evropské a národní lékové agentury musí vytvořit nebo posílit mechanismy pro zvažování údajů získaných z WHO a neevropských zemí. Měla by být založena síť institucí zahrnující jak individuální aktivity, tak lékařské rady a regulační úřady tak, aby: 1) pomohla poskytovatelům zdravotní péče zavést farmakovigilanci do praxe a poskytnout profesionální rady k individuálním případům, 2) stimulovala hlášení NÚ zejména tím, že poskytne zpětnou vazbu, 3) organizovala postgraduální trénink, 4) plánovala a prováděla studie v oblasti farmakovigilance. Ve všech zemích by navrhovaná farmakovigilanční centra měla být organizována, založena a financována co nejdříve.

### 2.4. Nové léky a indikace

Všichni pacienti a zdravotničtí pracovníci by měli být schopni v záplavě léčivých přípravků na trhu jasně rozpoznat skutečně nové léky nebo nové indikace pro starší léčiva. Zákodáři by měli uložit EMEA udržovat „prioritní seznam“ nových přípravků (řazených podle účinné látky v INN, které nejsou na trhu déle než pět let, s datem uvedení na místní trh) a na tento seznam uvádět také přípravky, které vyžadují intenzivní monitorování z jiných důvodů. Látky na tomto prioritním seznamu by měly být takto označeny v příbalovém letáku a na balení léčivého přípravku s jejich obsahem, společně s výzvou pro pacienta k pomoci při získávání informací o léku tím, že nahlásí NÚ. Pro nové léky, nebo i celé farmakologické skupiny, které již byly z nějakého důvodu přehodnoceny z hlediska poměru prospěchu a škodlivosti, by měla být povinná centralizovaná procedura registrace tak, aby se pro jejich hodnocení zajistilo využití odborných znalostí ze všech států EU.

### 2.5. Dlouhodobé studie

Vzhledem k limitacím spontánního hlášení jsou zapotřebí dobře navržené epidemiologické studie a další metody aktivního sledování, jako například studie případů a kontrol a velké kohortové studie, které odhalují a kvantifikují rizika léčiv, včetně bezpečnosti v rizikových skupinách (jako jsou např. senioři, děti, těhotné ženy, či pacienti s renálním selháním), a údaje o interakcích. Léčba chronických stavů nebo dlouhodobá profylaxe vyžaduje dlouhodobé studie u velkého počtu náhodně vybraných a kontrolovaných skupin lidí s celkovou mortalitou jako hlavním sledovaným parametrem (endpointem) tak, aby se dala zhodnotit bezpečnost profylaktických zásahů. Dlouhodobé studie by měly být plánovány a spravovány ve spolupráci s farmakovigilančními centry.

### 2.6. Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), které musí společnosti pravidelně



predkládat (každých 6 měsíců, každý rok, nebo každé tři roky podle toho, jak dlouho je léčivo na trhu), a které musí zahrnovat vědecké zhodnocení škodlivosti a prospěchu, by měly být zpřístupněny veřejnosti. Jakmile je PSUR doručen EMEA, měl by být považován za veřejný dokument jak je uvedeno v nařízení 1049/2001. PSURY navíc musí být napsány způsobem, který umožní jasné rozlišení nových informací. Staré přípravy, u kterých za normálních podmínek již nepřevažuje prospěch nad rizikem (čl. 116 směrnice 2004/27/EC), by měly být staženy z trhu.

### 3. Farmaceutický průmysl

#### 3.1. Preklinické a klinické studie

Farmaceutický průmysl potřebuje posílit sledování bezpečnosti v průběhu klinických studií zapojením nezávislých farmakovigilančních expertů již do časných fází přípravy designu studií. Deklarace konfliktu zájmů zkoušejících jsou nyní povinné a měly by být veřejné. Společnosti by měly, jak dalece je to jen možné, provádět studie, které zohledňují podmínky skutečného života a budoucího používání léčiva - např. tím, že zařadí pacienty s přidruženými nemocemi a dalšími závažnými podávanými léky. Poregistrační sledování léčiv právě uvedených na trh musí být neintervenční, t.j. nesmí vést k záměrné změně terapie v poregistračních studiích z marketingových nebo reklamních důvodů, nebo prostě jen pro nábor pacientů do studie.

#### 3.2. Informace a transparence

Farmaceutické společnosti musí poskytnout zdravotníkům a pacientům plnou informaci o hlášeních NÚ, které obdržely jak národně, tak mezinárodně.

Údaje o objemu předepisování nebo spotřebách by měly být na vyžádání poskytnuty veřejnosti tak, aby ti, kteří chtějí provést nezávislé hodnocení v případě podezření na NÚ, znali počet pacientů exponovaných danému léčivu, v jaké dávce, po jak dlouhou dobu a za jakých okolností. Kdykoliv jde o bezpečnost léčiva, nemělo by být dovoleno, aby komerční zájmy farmaceutických společností bránily v přístupu k jejich údajům o výzkumu trhu. Pokud je firma u soudu žalována za odškodnění v důsledku NÚ, měly by být zakázány dohody o utajení.

#### 3.3. Hlášení NÚ

Regulační úřady by měly pečlivě hodnotit farmakovigilanční systémy farmaceutických společností a jimi produkované PSUR, které se používají jako zdroje nových bezpečnostních informací a signálů o změně poměru prospěchu a škodlivosti léčiv. Měly by zejména kontrolovat, zda splňují legislativní požadavky a neposkytují zavádějící informace, například tím, že by nekonzistentně kódovaly NÚ.

### 4. Lékaři

#### 4.1. Vzdělávání

Výuka o konceptech škodlivost-prospěch, farmakovigilanci, účinné komunikaci rizik a chybách v předepisování by měla být zahájena velmi brzy v profesionálním vzdělávání studentů. Nauka o účinné komunikaci statistických informací by se měla stát součástí lékařského curricula a jejich postgraduálního vzdělávání. Lékařské chyby mohou také být minimalizovány specifickými vzdělávacími kurzy pro předepisující lékaře. Poskytovatelům zdravotní péče by mělo být nabídnuto základní vzdělání v právu a právním procesu v oblasti NÚ za účelem snížení falešných obav z možných právních důsledků hlášení a vyšetřování NÚ.

#### 4.2. Hlášení NÚ

Všichni lékaři (a ostatní zdravotníci) musí přijmout zodpovědnost za kontrolu kvality a zlepšování kvality farmakoterapie. Za tímto účelem by jim měla být připomínána povinnost hlášení NÚ jako součást jejich profesionální zodpovědnosti a každodenní práce. Musí být informováni o tom, co, jak a komu se hlásí, a také o tom, že není třeba dokazovat kauzální souvislost s podezřelým léčivem či léčivy. Ve spolupráci s nemocničními lékárníky by měly být v nemocnicích zavedeny výukové programy

v hlášení NÚ. Členové etických komisí by měli mít zvláštní výcvik ve farmakovigilanci. Měly by být zavedeny návody na hlášení kazuistik s podezřením na nežádoucí účinek publikované v literatuře tak, aby obsahovaly všechny potřebné informace. Mělo by být povinností nahlásit NÚ farmakovigilančnímu centru před tím, než je případ připraven a poslán k publikaci. Editoři by neměli přijímat kazuistiky k publikaci bez potvrzení toho, že dotyčný nežádoucí účinek již byl nahlášen.

#### 4.3. Používání technologií

Zdravotníci pracovníci by měli používat počítačové bezpečnostní systémy k redukcí počtu nežádoucích účinků a chyb v předepisování. Jde zejména o lékové databáze s aktualizovanými informacemi o škodlivosti a prospěchu léčiv a kontrolními funkcemi pro kontraindikace, dávkování, interakce apod. K redukcí chyb při podávání léčiv by mělo být zváženo používání elektronických předpisů a zavedení kontrol dle čárových kódů při podávání léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních.

### 5. Farmaceuti

#### 5.1. Vzdělávání

Farmaceuti by měli být vzděláni v hodnocení škodlivosti a prospěchu, ve farmakovigilanci a v hlášení NÚ. Musí přijmout svou rostoucí zodpovědnost za informování pacientů o škodlivosti a prospěchu léčivého přípravku. Měli by s pacienty hovořit o NÚ a tyto NÚ hlásit, včetně těch, které se vyskytly po podání OTC léčiv, zvláštní výživy a doplňků stravy.

#### 5.2. Role nemocničních lékových komisí

Nemocniční lékárníci musí být zapojeni do hlášení NÚ. Měli by zidentifikovat „farmaceutický signál“ s možnou souvislostí s NÚ a bezodkladně jej vyšetřit. Případy relevantních NÚ by měly být vzaty na jednání nemocniční lékové komise, případně ve spolupráci s farmakovigilančními centry tam, kde existují.

### 6. Sestry a ostatní zdravotníci pracovníci

#### 6.1. Vzdělání a hlášení NÚ

Základy hodnocení škodlivost-prospěch a farmakovigilance by měly být součástí profesionálního vzdělání sester, ošetrovatelek, léčitelů a dalších zdravotnických pracovníků. Musí být aktivně zapojeni do hlášení NÚ.

### 7. Pacienti

#### 7.1. Informace

Pacienti, od počátku terapie, musí být plně a nezávisle informováni o jejím užítu a škodlivosti. Měly by být studovány faktory, které ovlivňují způsoby individuální reakce na informace o zdravotních rizicích, a to, jestli pacienti rozumí poskytnutým informacím. Pacientům by se mělo pomoci poznat nežádoucí účinek, a pak o něm informovat jejich lékaře nebo jiného zdravotníka. To se týká jak nežádoucích účinků, tak jiných potíží s léky.

#### 7.2. Hlášení NÚ

Příslušné úřady, pracující v souladu s novou evropskou legislativou, mají podporovat spontánní hlášení pacientů (včetně dobrovolníků účastnících se klinických hodnocení) o jejich poškození ve spojitosti s léčivy, ať už hlásí farmakovigilančním centřům, zvláštním centřům pro pacienty/spotřebitele nebo přímo regulačním úřadům. Mělo by být zváženo použití zvláštních telefonních linek zdarma, či hlášení přes internet. Zvláštní formuláře pro pacienty, které jsou jasné a jednoduché na vyplnění, by měly být široce přístupné (např. v lékárnách). Systémy patientského hlášení by měly pravidelně shromažďovat a vyhodnocovat zkušenosti pacientů publikované na internetu. Organizace pacientů hlásících NÚ by měly mít k dispozici vhodnou strukturu k validaci těchto hlášení.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Pavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Votáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 - 0647  
MK ČR E 7101