

MOŽNOSTI PREDVÍDANIA LIEKOVÉHO RIZIKA

Options for predicting drug risk

Milan KRIŠKA¹, Marián BERNADIČ²

¹Ústav farmakológie LF UK, Bratislava, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

²Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava, prednosta prof. MUDr. F. Šimko, PhD., FESC

Úvodom ponúkame otázku prof. Edwardsa – Čo je vlastne bezpečnosť liekov? (What is drug safety?). Toto zamyslenie vychádza z riešenia dlhodobej úlohy prispieť k metódam na predvídanie rizika novo registrovaných liekov.

Naše úvahy nás zavedú ďaleko do minulosti. Život ľudí v dôsledku vývoja medziľudských vzťahov sa od samého začiatku spájal s používaním „liekov“. Svedčia o tom aj poznatky evidované v sumerských či egyptských zápisoch. Možno sa tu dočítať o žuvaní vrbových listov robotníkmi pri stavbách egyptských pyramíd. Žuvanie popri pocite výraznej horkej chuti prinášalo výraznú úľavu pri bolesti spôsobenej ťažkou prácou. Neskôr toto poznanie viedlo k objavu skupiny salicylátov, ktoré dodnes patria k najužívanejším liečivám nielen pre analgetický účinok. Salicyláty, chemicky syntetizované s viacerými modifikáciami pôvodnej chemickej štruktúry sú aj dnes zdrojom nových liekových foriem aj liečiv, ktoré patria medzi vysoko cenené lieky.

Teda ide o prežívanie komunity – ktorá liečivá používala v ťažkých životných podmienkach, ako je to aj dokladované v papyrusoch.

V staroveku snaha nielen o predĺženie, ale hlavne o zachovanie života bola stále naliehavejšou túžbou ľudí. Najskôr bohatých, neskôr už širších vrstiev. Aj o tomto svedčia mnohé dokladované objavy. Sporadicky ich nachádzajú egyptológovia v pyramídach, v hrobách faraónov... Snaha o predĺženie ľudského života však nebola ohraničená len územím Egypta. Podobné záznamy sa darí evidovať aj na severe v komunitách Keltov, ktoré už zahŕňujú aj oblasť Slovenska...

V stredoveku už boli snahy o predĺženie života konkrétnejšie, aj keď nie vždy úspešnejšie. Ústrednou vedou sa stala alchymia, ktorá mala za cieľ vyrobiť zlato, ale aj elixír mladosti či večného života. Miešaním rôznych tekutín, často s neobvyčajnými ingredienciami si alchymisti vyslúžili povest' tajomných mágov až čarodějov. Ale výsledky sa nedostavili.

Z hľadiska zdravia teda - nepriamo medicínskych vied - stredovek asi okrem filozofie predstavoval „dobu temna“. O čom svedčí napr. prekvitanie okultizmu, úpadok cirkevného života (bosoráctvo, inkvizícia...). Liečiteľstvo sa priam spájalo s okultizmom.

Paralelne sa vo viacerých oblastiach, predovšetkým na severe Európy, objavovali znaky pokroku pri zlepšovaní úrovne zdravia. Podstatou bol racionálnejší prístup pri riešení zdravotných problémov. Napríklad dobre sú dokladované liečiteľské praktiky Keltov pri ich putovaní naprieč Európou. Ich spoločenstvá duchovne viedli hlavne Druidi – ktorí boli vzdelaní a ktorí si zachovávali a navzájom vymieňali získané poznatky. Druidi – sa na tú dobu už dobre orientovali aj v botanike. Rastliny ako *Aspirea* (názov druhu) boli zdrojom „liekov“. Táto rastlina sa vyskytuje aj dnes najmä na slnečných miestach horských lúk. Bola zdrojom lieku proti bolesti aj chronickým chorobám kĺbov (v predminulom storočí si jej meno privlastnil a osvojil známy nemecký výrobca liekov Bayer a.g. ako chránenú značku pre Aspirín...). Kelti boli samozrejme činní aj v iných oblastiach, vedách a činnostiach, ktoré tu neuvádzame.

Novovek priniesol úplne iné možnosti prezentácie a výmeny medicínskych znalostí. Už nejde o ústne podanie magických receptov. Ide o vedecké diskusie, evidence base medicine, dôkazy verejne oponované v rôznych prednáškach, recenzovaných publikáciách v odborných časopisoch, ale napr. aj široko dostupné internetové možnosti. Toto obdobie charakterizuje geometrický nárast populácie, analgézia a predĺžovanie ľudského života. Dokonca sa stretávame s údajmi o identifikácii genetického kódu pre dlhý život. Možno dokážeme ľudský život predĺžiť, ale nová výzva už dnes znie, ako ho naplniť...

Ale vráťme sa k téme. Podstatnou mierou sa zmenili okolnosti prežívania človeka nové možnosti liečenia infekčných chorôb najprv objavom chemoterapeutík (sulflonamidy – Dommagh), neskôr objavom zdroja penicilínu (Alexander Fleming), ktorým sa začala éra antibiotík. Treba tu súčasne pripomenúť prínos dezinfekcie, antiseptík a ich kombinácie. Ich zavedenie do operačných medicínskych oborov umožnili výrazný rozmach chirurgie (napr. „choroba boku“ – apendicitída prestala byť smrteľná choroba).

Objavy derivátov paracetamolu, aspirínu (1877-1899 finalizácia úpravy salicylátu...) v závere 19. storočia významne ovplyvnili kvalitu života nielen znižovaním percepcie bolesti, ale aj prevenciou KVS príhod. Ďalej

to bola prevencia nádorových ochorení, kde aspirín predlžoval život. Aj toto len potvrdilo názor, že zápal je na začiatku takmer všetkých ochorení (včítane onkologických, aterosklerózy, dokonca aj metabolických, ako je napr. diabetes mellitus a i.). Tieto skutočnosti sa v poslednej dobe prezentujú aj vo výsledkoch z onkologických dobre dizajnovaných kontrolovaných klinických štúdií. Pri kardiovaskulárnych indikáciách naopak pribúdajú pochybnosti o použití aspirínu v kardiológii napr. pri prevencii IM, v primárnej prevencii mozgových príhod aspirín nie je dostatočne efektívny.

Explózia vývoja liekov počas XX. storočia bola predovšetkým dôsledkom rozvoja priemyselnej výroby. Na tomto priestore nie je možné uviesť všetko. Pri analytickom pohľade nemôže chýbať ani kritická poznámka, že okrem nespochybniteľných liečebných úspechov sa objavili aj vážne komplikácie, dokonca straty na životoch... Príčinou je explozívne, nedostatočne kontrolované používanie liekov, ale aj samoliečiteľstvo, pochybné odporúčania rôznych nemedicínskych skupín (napr. Modrý koník...) a podobné niekedy až šarlatánske aktivity. Aj toto nás motivovalo upozorniť na možnosti odvrátenia neočakávaných rizík v prvom rade počas farmakoterapie.

Podmienky a princípy hodnotenia liekov

V podstate základom rozhodovania v medicíne je posúdenie, vyhodnotenie pomeru prínosov a rizík (toxicity) benefit/risk ratio. Najprv zhodnotenie rizika až potom hodnotenie prínosov (benefitov).

Meniace sa priority používania lieku alebo nových prístrojov v medicíne. V prvom poradí stoja: výrobca terapeutík (liečiv, prístrojov, iných doplnkov – napr. aj protéz), štát, investor. Kontrolné orgány kvality, strážcovia štandardov toho času lieková agentúra (EMA, FDA, ŠUKL). Bezriziková terapia je len ideálna predstava (v skutočnosti neexistuje). Realita je vždy spojená s existenciou určitej formy rizika - táto sa priebežne meria počtom a intenzitou NUL. Na mieste je otázka - prečo aj pri zdokonalení metód hodnotenia liekov riziko ich používania stúpa. Medzi zdôvodneniami vystupuje do popredia nekorektná reklama, ktorá intenzívne, predovšetkým v televízii zdôrazňuje bezpečnosť bez existencie rizík – prípad aspirínu. Lekár, ktorý má pacienta v kapitácii, ani nemusí vedieť, či a ako často tento používa voľnopredajné lieky (napr. analgetiká – medzi ne patrí aj relatívne vysoko rizikový voľnopredajný 500 mg Aspirín. tbl...). Na druhej strane aj štát v krízových situáciách prišiel s vyhláseniami, aby lekári ordinovali „cez telefón“, bez priameho kontaktu s pacientom...

Klasifikácia rizika môže byť rôzna. Dve základné kategórie rizika – akceptovateľné alebo neakceptovateľné určia spôsob používania (aj napriek želaniu pacienta, že si vedome praje liek s neakceptovateľným rizikom)!

Možnosti rozhodovania majú určití markery vzniku rizika – mali by rozhodovať pri predvídaní farmakoterapeutického rizika. Lekár musí predpokladať, že pacient pri deliberácii (uvoľnenie prístupu k mnohým liekom) sa často stáva samoliečiteľom, zdravie mu môže ohroziť

aj nežiadúca kombinácia s predpísanými liečivami. Je to riziko v dôsledku všeobecne akceptovaných pravidiel. Lekár musí zvážiť, ktorý pacient je z tohto pohľadu rizikový.

Lekár vie, alebo mal by vedieť, aké riziko môže mať predpisovaný, resp. podávaný liek, aká asi bude predpokladaná reakcia organizmu.

Dôkazy o riziku liekov - reálna dostupnosť dôkazov o rizikách rôznych liekov je pomerne nízka. SR patrí ku krajinám s pomerne nízkou dostupnosťou týchto údajov.

Záver

Možnosti predvídať riziko existujú vo všetkých fázach vývoja nového lieku sú obmedzené nedostatkom kritických, nezávislých údajov. Dokonca aj po registrácii sú tieto veľmi dôležité – a to nielen pre zdravotníkov ale aj pre pacientov. Ukazuje sa (viď závery z European Medicinal Agency), že je rozhodujúca už predregistračná fáza. Postregistračné hodnotenie je založené hlavne na hláseniach zo spontánneho monitorovania NÚL. Hlásenia posielajú lekári, farmaceuti, ale aj pacienti. Treba ale zároveň poznamenať, že spontánne monitorovanie nežiaducich účinkov liekov prišlo na scénu až koncom minulého storočia a dnes si zasluhuje samostatnú pozornosť.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- EDWARDS RI. What is Drug Safety. Drug Safety 2005, 29: 461-465.
- ABRAHAM J. The science of Medicine, Control and Politics. Drug Safety 2003, 26: 135-143.
- HOFFMAN M, JAMES M, PROULX SM. Medication Errors Caused by Confusion of Drugs Names. Drug Safety 2003, 20: 445-452.
- GIZLING E. Pharma Kritik 2023,45: 4.
- HAZEL M, et al. Drug Safety 2004, 29, 5.
- NAPKE E. Adverse reaction: Some pitfalls and postulates Side effects of drugs essay. 2013.
- HMA: Guideline on good pharmacovigilance practice GVP. EMA 2013, 6. june.
- Oficial JEU document. Pharmacological system master file. 20 june 2012, 1.159/6-12
- EUNetPas (European Union Network for Patient Safety). Základný dokument 2008, September 5.
- FRIEDMAN L, et al. Risk benefit assesment of antiarrhythmic drugs (An epidemiological perspective). Drug Safety 1991, 6: 323-331.
- SHEILA KAR, et al. The high risk unstable angina patient (An approach treatment). Drugs 1992, 43: 837-848.
- ISKANDER J, et al. Data mining in the US using the vaccine adverse event reporting system. Drug safety 2006, 26, 276-384.
- COLATSKY TJ. The Sicilian Gambit and antiarrhythmic drug development. Cardiovascular Research 1992, 26: 562-565.
- KURZ X, PEREZ-GUTTHAN N, and the ENCePP Steering Group Pharmacological Drug Safety 2018.

FEBER D. Antibiotic resistance WHO advises kicking the living stock antibiotic habit. Science 2003, 301: 1027.

Budovanie kvality farmakoterapie na Slovensku. Program MATRA 2017.

BENNETT PN, BROWN MJ. Clinical Pharmacology, Churchill Livingstone: Edinborgouh 2003, 788 s.

Do redakcie došlo 20.5.2025.

Adresa pre korešpondenciu:

Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc.

Ústav farmakológie LF UK

Sasinkova 4

811 08 Bratislava



Knihy so zdravotníckou tematikou nájdete na webe vydavateľstva HERBA

 **ShopHERBA.sk**