

Д-р Марија Дарковска-Серафимовска
Д-р Искра Печијарева Садикаријо

ОСНОВИ НА КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА



Д-р Марија Дарковска-Серафимовска
Д-р Искра Печијарева Садикаријо

ОСНОВИ НА КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА

Штип, 2026 година

Д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор
Д-р Искра Печијарева Садикаријо, насловен доцент
ОСНОВИ НА КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА

Рецензенти:

д-р Трајан Балканов, редовен професор
д-р Бистра Ангеловска, редовен професор во пензија

Лектор:

Ранко Младеноски

Техничко уредување:

Ана Рунчева

Издавач:

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип

За издавачот

уредник на издавачка продукција на УГД

д-р Лилјана Гудева, редовен професор

Објавено во е-библиотека

<http://e-lib.ugd.edu.mk/1257>

DOI <https://www.doi.org/10.46763/m6082771403ds>

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

615.03(075.8)

ДАРКОВСКА-Серафимовска, Марија
Основи на клиничка фармакологија [Електронски извор] / Марија Дарковска-
Серафимовска, Искра Печијарева Садикаријо. - Штип :
Универзитет "Гоце Делчев" - Штип, Факултет за медицински науки, 2026

Начин на пристапување (URL): <http://e-lib.ugd.edu.mk/1257>. - Текст во PDF
формат, содржи 140 стр., илустр. - Наслов преземен од екранот. - Опис на
изворот на ден 18.02.2026. - Биографски податоци: стр.139-140. -
Библиографија: стр. 137-138

ISBN 978-608-277-140-3

1. Печијарева Садикаријо, Искра [автор]
а) Клиничка фармакологија -- Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 68171269

УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ



Д-р Марија Дарковска-Серафимовска, вонреден професор
Д-р Искра Печијарева Садикаријо, насловен доцент

ОСНОВИ НА КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА

Штип, 2026

ПРЕДГОВОР

Клиничката фармакологија претставува столб на современата медицинска практика, со клучна улога во рационалната употреба на лекови. Таа ги поврзува принципите на фармакологијата со конкретни клинички ситуации, обезбедувајќи научно заснован пристап кон лекувањето на пациентот. Овој учебник е наменет за студентите од општа медицина и фармација при Факултетот за медицински науки – Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, со цел да им овозможи длабоко разбирање и практична примена на клучните концепти од клиничката фармакологија.

Книгата започнува со прикажување на развојот на нов лек, вклучувајќи ги сите фази – од претклинички истражувања до добивање на одобрение за ставање на лек во промет и негова употреба. Следствено, се разработуваат методологиите на клиничките испитувања, со посебен осврт на етичките принципи, дизајнот на студии и значењето на клиничките докази за безбедност и ефикасност.

Понатаму, се обработуваат фармаковигиланцата и несаканите реакции на лекови, како и принципите за нивно следење, евидентирање и управување. Посебно внимание е посветено на интеракциите на лековите, како и на начините на нивно препознавање и избегнување во клиничката практика.

Студентите ќе се запознаат со начинот на препишување на лекови како кај општата популација така и кај посебни категории на пациенти – новороденчиња и деца, стари лица, препишување на лекови во период на бременост и лактација, како и кај пациенти со одделни патолошки состојби (хепатална и бубрежна инсуфициенција), каде што фармакокинетиката и фармакодинамиката се значително променети и потребен е внимателен, индивидуализиран пристап.

Во учебникот се посветува особено внимание и на јатрогените болести – нарушувања предизвикани како последица на несоодветна употреба на лекови, кои претставуваат значаен клинички и етички предизвик во современата медицинска пракса.

На крајот, книгата го опфаќа и сегментот на терапијата на болка – како чест, но и сложен клинички предизвик. Во ова поглавје се осврнуваме на класификацијата на болката, изборот на соодветни аналгетици, принципите на рационална аналгезија и стратегиите за третман на акутна и хронична болка.

Со оглед на тоа дека на нашите простори нема издадено нешто слично, овој учебник има за цел да послужи за едукација, клиничко размислување, практична примена и рационална фармакотерапија. Учебникот, пред сè, е наменет за студентите на додипломските и на постдипломските студии (специјализанти), но исто така е корисен водич и за преостанатите за брзо повторување и потсетување на претходно наученото, усогласено со најновите сознанија.

Автори

Д-р Марија Дарковска-Серафимовска

Д-р Искра Печијарева Садикаријо

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД ВО КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА. РАЗВОЈ НА НОВ ЛЕК	9
2. ПРЕТКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА НА ЛЕКОВИТЕ	11
3. КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА НА ЛЕКОВИТЕ	15
4. ЛЕКОВИ ЗА ТРЕТМАН НА РЕТКИ БОЛЕСТИ	20
5. СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ПОСТМАРКЕТИНШКО СЛЕДЕЊЕ	21
6. ЛЕКОВИ КОИ СЕ ПРЕДМЕТ НА ДОПОЛНИТЕЛЕН МОНИТОРИНГ (ЛЕКОВИ СО ЦРН ТРИАГОЛНИК, ОБРАТНО ПРЕВРТЕН ▼)	23
7. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА	26
8. СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТ НА РЕГИСТРИРАНИ ЛЕКОВИ	26
9. ВОВЕДУВАЊЕ НА ПРАВНА РЕГУЛАТИВА ЗА СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОВИТЕ	30
10. СВЕТСКАТА ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА (СЗО) И ЦЕНТАРОТ ЗА МОНИТОРИНГ ВО УПСАЛА	30
11. ЕВРОПСКАТА АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ (ЕМА) И СИСТЕМ ЗА СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТ (EUDRAVIGILANCE)	31
12. НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТАР ЗА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА ПРИ МАЛМЕД	32
13. ЧИНИТЕЛИ ВО СИСТЕМОТ ЗА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА	34
14. ОДГОВОРНО ЛИЦЕ ЗА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА КАЈ НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ	36
15. ПЕРИОДИЧЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА БЕЗБЕДНОСТ НА ЛЕК (PSUR)	36
16. ЦЕЛИ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА	37
17. СПОНТАНО ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ	39
18. НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ	41
19. КЛАСИФИКАЦИЈА НА НЕСАКАНИТЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ	44
20. АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ	48
21. ПРИЈАВУВАЊЕ НА СОМНЕЖ ЗА ПОЈАВА НА НЕСАКАНА РЕАКЦИЈА ОД ЛЕК	49
22. МЕНАЏИРАЊЕ НА ПРИЈАВИТЕ ЗА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ ОД ЛЕКОВИТЕ И ДРУГИ БЕЗБЕДНОСНИ ПРОБЛЕМИ	51
23. ДЕТЕКЦИЈА НА СИГНАЛ, РЕГУЛАТОРНИ ДЕЈСТВА, КЛИНИЧКИ ИСХОД	53
24. ПОДИГНУВАЊЕ НА СВЕСТА КАЈ ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ ЗА ЗНАЧЕЊЕТО НА ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ И НА ДРУГИ СОСТОЈБИ ПОВРЗАНИ СО БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ	56
25. ИНТЕРАКЦИИ НА ЛЕКОВИ И НИВНО ПРИЈАВУВАЊЕ	58
26. КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИ ИНТЕРАКЦИИ	66
27. ПРИЈАВУВАЊЕ НА УПОТРЕБА НА ЛЕК НАДВОР ОД ИНДИКАЦИОНО ПОДРАЧЈЕ (OFF-LABEL USE)	74
28. ПРИЈАВУВАЊЕ НА ЗЛОУПОТРЕБА И ПОГРЕШНА УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ	77
29. ПРИЈАВУВАЊЕ НА УПОТРЕБА НА ЛЕК ВО БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ	78
30. ПРИЈАВУВАЊЕ НА СОСТОЈБИ КОИ МОЖЕ, НО НЕ МОРА ДА БИДАТ ПОВРЗАНИ СО НЕСАКАН НАСТАН ОД ЛЕКОВИ И ПРОБЛЕМИ СО КВАЛИТЕТ НА ПРОИЗВОД	79
31. МЕДИЦИНСКА ГРЕШКА	81
32. ПРАКТИЧНО ЗНАЧЕЊЕ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦАТА	86
33. СИСТЕМ ЗА УПРАВУВАЊЕ СО РИЗИК	88
34. МЕРКИ ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА РИЗИК	90
35. ПИСМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ	91
36. ЕДУКАТИВНИ МАТЕРИЈАЛИ	93
37. СЛЕДЕЊЕ НА ПОТРОШУВАЧКА НА ЛЕКОВИ И АТС/DDD МЕТОДОЛОГИЈА	97
38. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ	99
39. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ ВО БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА	104
40. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ ДЕЦА	108
41. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ СТАРИ ЛИЦА	112
42. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ ХРОНИЧНИ БОЛЕСТИ НА БУБРЕЗИ И ЦРН ДРОБ	115
43. ЈАТРОГЕНИ БОЛЕСТИ	121
44. ФАРМАКОЛОШКА ТЕРАПИЈА НА БОЛКА	126
45. ТЕРАПИЈА НА СПЕЦИФИЧНИ БОЛНИ СОСТОЈБИ	130
ЛИТЕРАТУРА	137

1. ВОВЕД ВО КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА РАЗВОЈ НА НОВ ЛЕК

Клиничката фармакологија е гранка на медицината која ги изучува различните аспекти на примена на лекови кај луѓе. Развиена е со цел во терапевската примена на лековите да се воведат научни методи на испитување и процена на ефикасноста на лековите со кои ќе може квантитативно да се мерат одделни фази од терапевскиот процес и да се применуваат методи кои ќе бидат ослободени од субјективност. Токму поради тоа во клиничките испитувања на лековите се развиени и воведени двојно слепи методи на испитување кои претставуваат најјака страна за објективна клиничка процена на ефикасноста на лековите.

Масовната употреба на лекови носи со себе и нови проблеми како што се голем број на несакани реакции и интеракции на лекови и развој на јатрогени болести што само по себе ја наметнува потребата за развој на нови активности како развој на:

- фармаковигиланца – наука која е поврзана со детекција, проценка, разбирање и превенција на несаканите реакции од лековите или кој било друг проблем поврзан со лекот;
- фармакоепидемиологија – следење на различни видови на употреба на лекови кај популацијата.

Денес клиничката фармакологија е многу добро дефинирана научна дисциплина со посебно место во медицината. Според дефиницијата на Светската здравствена организација (СЗО), клиничката фармакологија е гранка која го испитува дејството на лековите врз човекот со примена на научна методологија. Токму тој научен пристап долго недостасувал во медицината која долги години била препуштена на емпирија (Huang et al., 2012).

Задачи на клиничката фармакологија се:

- испитување и воведување на нови лекови;
- евалуација и унапредување на старите лекови, истражување и воведување на нови индикации;
- фармаковигиланца;
- следење на употребата на лековите во поширока смисла;
- следење на потрошувачката на лековите;
- рационализација на терапијата.

Воведувањето на нови лекови во праксата е многу долг пат кој понекогаш може да трае и повеќе десетици години. Со фармаколошки скрининг (screening-избирање) во хемиските лаборатории од мнозинство различни новосинтетизирани супстанции се одделуваат оние кои евентуално би имале некои поволни терапевски дејства или би имале некоја предност во однос на веќе регистрираните лекови од истата група. Целта на овие истражувања е фармакотераписка: да се изнајдат безбедни и ефикасни лекови за лекување на одредени точно назначени болести (Ugresic et al., 2011; Balkanov et al., 2019).

Развој и сегашна состојба во откривањето на нов лек

Корените на современата легислатива и пракса во областа на развојот на нови лекови во светот во голема мера може да се поврзат со талидомитската катастрофа. Талидомидот е лек воведен во 1957 година во неколку европски земји како „нетоксичен седатив“ кој бил

директно препорачуван за примена во текот на бременост. Кога во 1961 година светот се соочил со огромен пораст на фокомелија (конгенитално скратување или отсуство на екстремитетите) причинско-последично поврзана со примената на овој лек во текот на првите триместри од бременоста, последиците биле неизбежни. Се проценува дека се родиле 10000 деца со оваа малформација. Понатамошните истражувања покажале дека талидомидот се среќава во два облици и тоа како S-талидомид (тератоген) и L-талидомид (кој има седативно дејство). Секако, ова откритие во текот на наредните децении наложило барањата кои се поставуваат пред новите лекови да бидат сè построги и истовремено униформни. Така, денес трите најголеми државни агенции за лекови во светот (во Европската унија, САД и Јапонија) во најголема мера се придржуваат до заедничките стандарди во врска со квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот кои биле поставени од Меѓународната конференција за хармонизација (ICH).

Друг пример е лекот рофекоксиб (селективен инхибитор на циклооксигеназата-2, COX-2) кој бил присутен на пазарот во САД од 1999 до 2004 година. Во тој период дополнително биле регистрирани околу 100000 случаи на исхемиска болест на срцето од кои многу завршиле фатално. Подоцнежните истражувања покажале дека причината за оваа појава е неселективното дејство на лекот. Имено, рофекоксибот не дејствува само на простагландините кои се ослободуваат во текот на инфламацијата туку и на простагландините кои физиолошки го обложуваат сидот на крвниот сад и заштитуваат од создавање на тромбоцити. Оттука не треба да нè чуди следното тврдење кажано во 2007 година: „Проблемот е јасен: за секој новоодобрен лек се трошат милијарди долари за истражување, потребно е 10 години развој, а девет од десет лекови ќе пропаднат. Со зголемувањето на трошоците за здравствена заштита и на популацијата која старее, општеството едноставно не може повеќе да толерира таква неефикасност“.

Откривање на нов лек

Процесот на откривање и развој на нов лек е прикажан на слика 1 (Balkanov et al., 2019).



Слика 1. Процеси на откривање и развој на нов лек. По правило, делот претклинички истражувања се продолжува и во периодот на клиничките испитувања. Составен дел на подготовката на клиничките испитувања е развојот на фармацевтскиот облик на лекот (Balkanov et al., 2019).

Се смета дека од повеќе од стотина илјади испитувани супстанции само неколку добиваат шанса да влезат во процедурата на вистински претклинички истражувања. Овој процес е макотрпен и долг и во него учествуваат навистина голем број експерти од различни области. Освен тоа, воведувањето на нов лек во клиничката пракса бара и значителни парични средства кои се движат и до повеќе десетици милиони американски долари. Меѓутоа, иако современата фармакотераписка пракса во светот располага со околу 2000 лековити супстанции во различни фармацевтски облици и дози, причините за понатамошна потрага за нови лекови се постојано присутни: неадекватно лекување на бројни заболувања, несакани ефекти и токсичност на лековите, економски поттик – како за општеството и здравственото осигурување така и за фармацевтската индустрија.

Бидејќи во основа огромен број на лекови ја менуваат функцијата на клетката така што стапуваат во хемиска интеракција со клеточните рецептори, процесот на откривање на нов лек може да почне од потенцијален нов лек (класичен пристап) или од потенцијалното место на дејството на лекот (современ пристап). Класичниот пристап подразбира широк скрининг на биолошката активност на природните производи, банки на претходно синтетизирани хемиски супстанции или впуштање кон хемиска модификација на веќе постоечки лек, додека современиот пристап подразбира рационален дизајн на лекот врз основа на разбирање на структурата и функцијата на рецепторот или на друго потенцијално место на дејството на лекот за кое ќе се утврди дека има улога во патогенезата на болеста (Balkanov et al., 2019).

2. ПРЕТКЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА НА ЛЕКОВИ

Кога со широк скрининг ќе се издвои некоја супстанција, таа влегува во постапка на претпазливи точно дефинирани претклинички испитувања. Начинот и методологијата на претклиничките испитувања на лековите во развиените западни земји, главно, се регулирани со законски акти кои точно дефинираат што сè мора да се направи и на кој начин треба тоа да се направи. Секој кандидат за нов лек подлежи на низа фармаколошки, фармакокинетски и токсиколошки тестови (слика 2).



Слика 2. Општ преглед на претклинички истражувања кои треба да се спроведат во рамките на развојот на нов лек (Balkanov et al., 2019)

Бидејќи „херојските времиња“ за воведување на нови лекови со непознат механизам на дејство се неизбежно минато, клучен момент во почетокот на испитувањето на лекот-кандидат е утврдување на неговата активност во над 40 рецепторски и ензимски тестови со примена на обележувачи кои најчесто се радиоактивни. Доколку е обележано само соединението чиј афинитет се мери, станува збор за сатурационен тип на експеримент и се добива точна вредност на константата на афинитет (K_d), а доколку не се поседува радиообележен лиганд кој се испитува, се користи компетитивен тип на експеримент со споредбена примена на стандарден радиолиганд со висок афинитет за дадениот рецептор и на овој начин се добива процена за константата на афинитет (K_i). Мали афинитети за целното место или неселективност во врзувањето, по правило, значат прекин на понатамошното истражување (Katzung et al., 2013).

За утврдување на *in vitro* ефикасност на лекот (ако целното место е рецептор), се мери промена на некој параметар кој зависи од целното место и постапката се нарекува примарен *in vitro* фармакодинамички профил. За илустрација, во табела 1 наведени се афинитетот и ефикасноста на катехоламините и антагонистите на бета адренергичките рецептори на трите поттипа на бета адренергички рецептори.

Во *in vitro* фармакодинамички испитувања спаѓаат и тестови кои треба да покажат ефекти на изолирани клетки, ткива или органи (на пример, промена на контрактилната активност на срцевиот мускул, крвен сад или изолиран сегмент на црева; антиоксидативна или антипролиферативна активност). *In vitro* тестовите не може да одговорат на прашањето дали некој ефект ќе се јави во живиот организам, односно не може да го предвидат интегрираниот одговор на целиот организам во реални услови во комбинација со генетските, биохемиските, физиолошките, патолошките и влијанието на околната средина (Balkanov et al., 2019).

Табела 1. Афинитет и ефикасност на катехоламините и антагонистите на бета адренергичките рецептори на трите поттипа хумани бета адренергички рецептори експримирани на јајните клетки на кинескиот хрчак. Афинитетот е одредуван со метод на конкуренција на необележен лиганд со високоафинитетен референтен радиолиганд, а ефикасноста со мерење на релативните промени на активноста на аденил циклазата (Balkanov et al., 2019).

Соединение	Афинитет K_i (nM)			Ефикасност Средна вредност $\pm$ стандардна грешка		
	K_i (nM)	β_2 -рецептор	β_3 -рецептор	β_1 -рецептор	β_2 -рецептор	β_3 -рецептор
Норадреналин	3570	26400	4300	123 $\pm$ 7	103 $\pm$ 9	122 $\pm$ 8
Адреналин	3970	735	126000	133 $\pm$ 8	110 $\pm$ 8	106 $\pm$ 7
Изопреналин	-	-	-	100	100	100
Атенолол	388	8140	65100	-23 $\pm$ 11	-26 $\pm$ 8	7 $\pm$ 7
Бисопролол	22,4	1150	9070	-33 $\pm$ 9	-30 $\pm$ 5	-1 $\pm$ 7
Карведилол	1,7	1,1	247	-28 $\pm$ 9	-30 $\pm$ 6	2 $\pm$ 6
Метопролол	47	2960	10100	-24 $\pm$ 11	-34 $\pm$ 7	2 $\pm$ 4
Пропранолол	1,8	0,8	186	-35 $\pm$ 6	-35 $\pm$ 10	-4 $\pm$ 3

Примарните *in vivo* фармакодинамички студии се фокусирани на физиолошките функции на експерименталните животни во целина (ин тото). Законската регулатива дефинира кои се тие испитувања, кои експериментални животни треба да се користат, кои се можните начини на апликација, од кои еден мора да биде оној што се предвидува кај луѓето и многу други важни детали. Овие испитувања најчесто се вршат на поголем број експериментални животински видови со тоа што квантитативно најзначајни се глодарите: глвчиња и стаорчиња. При овие испитувања се мерат соодветни параметри кои се од директно значење за претпоставената примена на лекот. На пример, параметри од значење за испитување на потенцијален нов антагонист на бета адренергичките рецептори би биле: промени на артерискиот притисок, вкупен периферен отпор, минутен волумен... Сепак, иако тестовите на животни сугерираат кои супстанции како лекови би можеле да бидат активни кај човекот, тие не може со сигурност да предвидат што ќе се случи при таквата примена. Со други зборови, овозможуваат истражувачот да се приближи до ситуацијата за реална примена на човекот, но не обезбедуваат сигурна симулација на таа ситуација (проблем на екстраполација на резултатите од еден на друг биолошки вид).

Испитувањата на лекот-кандидат кои не се директно врзани за саканата терапевска примена се означуваат со терминот секундарна фармакодинамика. За секој современо воведен лек се очекува да постојат податоци за активноста на повеќе органски системи. На пример, за еден антагонист на бета адренергичките рецептори, податоци за влијанието на мотилитетот на желудникот е можен елемент за секундарната фармакодинамика.

Од друга страна, смислата за безбедносна фармакологија е задолжително испитување на влијанието на фармаколошки релевантни дози на лекот-кандидат врз виталните органски системи (нервен, кардиоваскуларен, респираторен, уринарен, гастро-интестинален) преку серија стандардни тестови, без разлика на основниот механизам и фармаколошките ефекти на лекот.

Фармакодинамичките интеракции со други лекови се правило, а не исклучок. На пример, антагонизам на бета адренергичките рецептори во бубрезите, вклучени во регулацијата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, може значајно да ја измени фармакодинамиката на диуретиците, инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим и антагонистите на рецепторите за ангиотензин (Burton, 2006).

Фармакокинетичките истражувања на животни, односно податоците за фармакокинетичките процеси како што се апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција на потенцијалниот лек, се составен елемент за процена на ефикасноста и безбедноста пред почетокот на тестирањето кај луѓе, а неопходни се и за избор на доза и развој на фармацевтскиот облик на лекот за клинички испитувања. Овде посебно треба да се има предвид дека повеќето лекови се релативно од липосолубилна природа. Додека клеточната мембрана претставува ефикасна бариера која ја штити клетката од потенцијално токсични хидросолубилни ксенобиотици (туѓи супстанции), липофилните супстанции би можеле да се натрупаат во клетката до постигнување на токсични концентрации. Клетката има два општи механизми на заштита од можно оштетување од ксенобиотици: прво, разновидни транспортни механизми на ефлукс посредувани со протеини лоцирани во клеточната мембрана и, второ, подложување на туѓата молекула на биотрансформација со која липофилната молекула се преобразува во хидросолубилан метаболит кој се излачува од организмот. Овие процеси се често место на интеракција на лекот со други лекови и ксенобиотици и неретко го оневозможуваат понатамошниот развој или дури и продолжување на примената на веќе регистрираниот лек. Затоа е неопходно успешно проценување на потенцијалот на клинички релевантни интеракции што порано во фазите на истражувањето (Burton, 2006).

Суштинска карактеристика на **токсиколошките испитувања** во рамките на развојот на нов лек е одредување на опсег на дозата која се применува: токсиколошките тестови

неопходно вклучуваат дози кои повеќепати ги надминуваат очекуваните терапевски дози. Почетокот на сериозен напор за изнаоѓање на безбедни лекови се врзува за далечната 1938 година и смртниот исход кај 105 деца во САД кои се лекувани со сулфонамиди. Причина за смртта бил диетиленгликолот – одличен, но многу токсичен растворувач. Дури потоа во САД законски е условено спроведување на токсиколошки испитувања пред почетокот на дистрибуција на лекот за примена кај луѓе.

Задолжително се работи на испитување на акутната токсичност по еднократна апликација на супстанцијата при што се утврдува средната ефективна (ED_{50}) и средната летална доза (LD_{50}), субакутната и хроничната токсичност, а притоа се дефинира и општата токсичност во текот на долга примена на испитуваната супстанција.

Законот дефинира дека во оваа претклиничка фаза мора да се направат испитувања за штетноста врз репродуктивните способности, врз плодот (тератогеност), мутагеност, како и можноста од проканцерогено дејствување.

Областите на токсиколошките испитувања во рамките на развојот на нов лек наведени се на слика 2. Основните податоци за стандардни тестови на токсичност наведени се во табела 2. Треба да се нагласи дека приказот не е сеопфатен, туку само информативен.

Предиктивната вредност на стандардните тестови за токсичност често не е голема. Така, на пример, тестирањето на кортизон во тестот за ембриотоксичност во кој на gravidна женка ѝ се даваат големи дози од испитуваната супстанција и се следи исходот на ембрионот, покажало токсичност кај бројни животински видови, но не и кај човекот. Или при испитување на канцерогеност, кај 90 % од случаите имаме лажно позитивен исход: супстанцијата не е канцерогена за човекот. Оттука, воведувањето на нови валидирани, пред сè, *in vitro* тестови во токсиколошките испитувања претставува реална потреба и голем предизвик.

Табела 2. Преглед на основните тестови за токсичност (Balkanov et al., 2019)

Тип на тест	Опис	Коментар
Акутна токсичност	Акутна доза која е летална за 50 % од животните (LD_{50}). Максимална поднослива доза. Обично два животински вида, два пати примена (најчесто, орална и парентерална)	Споредување со терапевските дози. За иницијална примена кај луѓе се користи 1/100 до 1/10 дел од „дозата без ефект“, максимална доза при која специфичниот токсичен ефект не е воочен кај животни (пресметано на телесна површ.)
Субакутна и субхронична токсичност	Три дози, два вида на животни. Секојдневна примена. Должина на испитување: 4 недели до 3 месеци, што зависи и од очекуваното траење на клиничката примена	Биохемиски и хематолошки анализи, физиолошки знаци, патохистолошко испитување на органи. Идентификација на целните органи на токсич. дејств.
Хронична токсичност	Еден вид на глодари и еден неглодарски вид. Неопходно ако се очекува хронична примена кај луѓе. Обично се спроведува паралелно со клиничко испитување	Како и кај субхроничната токсичност. Откривање на органи осетливи на токсичност на лекот. Примена на три дози и контролна група
Ефекти на репродуктивното однесување	Ефекти на сексуалното однесување на животните, породување, вродени ефекти, постнатален развој	Се испитува фертилитет, тератогеност, перинатални постнатални ефекти, лактација
Канцероген потенцијал	Две години на два животински вида. Задолжително кога се очекува продолжена примена кај луѓе	Хематолошки, хистолошки, аутопсиски испитувања. Тестирање на трансгени глувчиња во краток период може да се одобри за еден вид
Мутаген потенцијал	Ефекти на генетска стабилност и мутација кај бактерии (Ames-ов тест: на мутантна бактерија <i>Salmonella typhimurium</i> , која за разлика од природниот сој не може да расте во медиум без хистидин се следи реверзна мутација – раст на колонии укажува на мутаген потенцијал на лекот) или во култура на клетки од цицачи	Супстанцијата може да покаже мутаген потенцијал, но да не биде канцероген во <i>in vivo</i> испитувањата на животни, и обратно

3. КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА НА ЛЕКОВИ

За разлика од претклиничките испитувања кои се спроведуваат во лабораториите и во институтите на фармацевтските куќи и тоа врз експериментални животни, клиничките испитувања на лековите се спроведуваат на луѓе во здравствените установи (Katzung Balkanov et al., 2013).

Доколку во претклиничката фаза се покаже дека одредената супстанција има потенцијално употребливи терапевтски дејства и дека е докажано оти таа не е штетна за животните, тогаш се влегува во нова фаза, односно во фаза на клинички испитувања.

Клиничките испитувања се, всушност, нови стандарди за утврдување на ефикасноста на новите лекови и воопшто за докажување дека еден вид на лекување е поуспешен од друг, како на пример:

- нов лек подобар од постоечкиот;
- комбинација на два лека подобра од поединечните лекови;
- фармакотерапија поефикасна од хируршка интервенција.

Клиничките испитувања на лекови не се вршат рутински, туку само кога постои неизвесност во поглед на вистинскиот исход од терапијата во некои области.

Принципи на клиничко испитување на лековите

1) Етичност – етичките аспекти, правата на човекот за вклучување во клинички испитувања се битен предуслов за отпочнување со студијата. Етичките аспекти подразбираат:

- дека кај пациентот постои потреба за нов лек;
- дека претходните испитувања на лекот покажале дека тој е подобар според нешто од старите лекови;
- дека е доволно испитан на животни за да може да се испитува на луѓе;
- учесниците во испитувањето да се доволно заштитени;
- испитаниците да бидат целосно информирани за испитувањето, да бидат мотивирани да учествуваат во испитувањето (не финансиски), да можат во секое време да се откажат и да излезат од испитувањето без никакви санкции;
- испитаниците да потпишат согласност за вклучување во испитувањето;
- да се разгледа дали е етички да се дава плацебо или активна терапија во контролната група;
- кој активен лек и доза би ја примала контролната група.

Секое клиничко испитување мора да биде во согласност со:

- Законските прописи кои ги регулираат клиничките испитувања;
- Стандардите за добра клиничка пракса (Good Clinical Practise - GCP) за испитување на лекови на луѓе;
- Етичките принципи содржани во Хелсиншката декларација.

Одговорноста за личниот интегритет и безбедноста на учесните во клиничкото испитување паѓа на главниот истражувач, меѓутоа независно од тоа заштитата на испитаниците е обезбедена и преку:

- Предлог-протокол за клиничко испитување кој мора да ги содржи етичките аспекти;
- Пред почетокот, клиничкото испитување мора да го одобри независен Етички комитет;
- Пред да се вклучи во испитувањето секој испитаник мора врз основа на адекватно дадени информации да даде писмена согласност за вклучување во испитувањето.

Етичката комисија е независно тело (институционално, регионално или национално) кое го сочинуваат повеќе медицински научни и немедицински (правни) лица кои како членови се должни да обезбедат заштита на правата, безбедноста и добробитта на испитаниците вклучени во клиничкото испитување.

2) Репрезентативност на примерокот – клиничкото испитување има смисла само ако неговите резултати може да се пренесат на широка популација на болни во клиниките или во примарната здравствена заштита.

Тоа значи дека пред да се започне со клиничкото испитување постои обврска да се одреди доволно репрезентативен примерок на испитаници врз основа на тоа:

- колкава е инциденцата на појавата (инфаркт на миокард, инсуфициенција на срце или смрт);
- колкав е потенцијалниот број на испитаници кои може да бидат вклучени во испитувањето;
- колкава разлика очекува испитувачот за да ја прогласи за клинички значајна.

3) Контролираност на испитувањето – современите клинички испитувања мора да бидат контролирани, а тоа значи дека покрај групата на испитаници која ќе го прима новиот лек, мора да се оформи контролна група во која испитаниците ќе добиваат стандардна терапија или плацебо.

4) Непристрасност – мора да постои во сите фази на клиничкото испитување:

- во фазата на рандомизација кога се постигнува во двете групи да има болни со приближно исти особини;
- во фазата на испитување на ефикасноста што се постигнува со примена на „двојно слеп метод“;
- во фазата на заклучок што се обезбедува со „статистичка анализа“ на тестирањето.

План на клиничкото испитување

Правилното планирање на клиничкото испитување е најважен предуслов за успешно клиничко испитување. Планот на клиничкото испитување мора да ги содржи следните елементи:

- цел на испитувањето – главна цел и споредни цели;
- метод на испитувањето – отворен или „слеп“ метод;
- критериуми за вклучување и исклучување на испитаници;
- начин на распоредување во групи (рандомизација);
- избор на контролен лек – плацебо или активна терапија;
- критериуми за следење на успехот на терапијата;
- преостанати мерења за следење на подносливост;
- методи на статистичка обработка;
- заклучок.

Целите на испитувањето мора да бидат добро дефинирани во однос на тоа колку се очекува терапијата да биде ефикасна во однос на друг лек или во друга ситуација да се разјасни која терапија е поефикасна, како на пример: мали дози на антибиотик во тек на 10 дена или примена на две високи дози и слично.

Методите на испитување може да бидат отворени или „слепи“. Идеално е двојно „слепо“ испитување, рандомизирано, проспективно и, секако, контролирано.

Испитаници – мора да се одреди точен број на испитаници кои ќе бидат вклучени во истражувањето како најважен предуслов за започнување на клиничкото испитување по елиминацијата на пристрасност преку воведување на двојно „слеп“ метод. Изборот на испитаници е, исто така, битен предуслов за успех. По правило, во клинички испитувања не треба да се вклучуваат деца, бремени жени, многу стари и тешко болни лица со посебни ризици. Битно е при вклучувањето на испитаниците да се направи правилна селекција со што би се обезбедила што похомогена група на испитаници:

- мажи, жени или комбинирано;
- амбулантни или хоспитализирани лица;
- истовремено повеќе болести и лекови кои се земаат (коморбидитетот е често причина за невклучување на овие пациенти во клинички студии).

Мултицентричност – идеално е кога лекот се испитува само во еден центар – болница (моноцентрично испитување) затоа што се намалува варијабилноста на популацијата на болни, меѓутоа понекогаш е потребно и вклучување на повеќе центри во истражувањето, особено:

- кога се испитуваат лекови за ретки болести;
- кога ефектот на лекување е мал;
- кога се очекува лекот да предизвика подобрување кај мал број болни.

Видови на клинички испитувања

Фармаколошките испитувања може да бидат:

- фармакокинетички;
- фармакодинамички.

Фармакокинетички испитувања се вршат прво на здрави доброволци, а подоцна на болни од основната болест за која е наменет лекот и кај болни од одделни ризични групи (деца, стари лица, лица со инсуфициенција на хепар или бубрези).

Фармакодинамичките испитувања се испитувања во кои се следи влијанието на лекот врз функцијата на органите или на системите, обично во текот на разјаснување на механизмот на дејство на лекот кај некоја болест.

Тераписките клинички испитувања се најважни клинички испитувања и се изведуваат врз основа на детален план за истражување во рамките на II, III и IV фаза на клиничките испитувања или претставуваат надзор над рутинската терапија на клиниките. Во рамките на тераписките испитувања може да се мерат:

- клиничките ефекти на терапијата – излекување, намалување на морбидитетот и морталитетот;
- лабораториски параметри како што се намалување на гликемија, холестерол, продолжување на времето на коагулација итн.

Методи на клиничко испитување на лековите

Отворени методи – се оние во кои испитаникот (здрав доброволец или болен) и лекарот знаат кој лек се применува во испитувањето. Тие се применуваат во првата фаза на клиничкото испитување кога сè уште не е позната подносливоста, во фармакокинетичките

испитувања и во некои студии во третата и четвртата фаза ако станува збор за болести кај кои постојат мерливи параметри на ефикасноста (Balkanov, 2019).

Едностран „слеп“ метод – е метод во кој болниот не знае дали добива нов лек или стандардна терапија или плацебо, а лекарот знае точно што добива пациентот, ја следи терапијата и врши мерења. Овој метод е речиси сосема напуштен и не се користи во пракса поради субјективност во оценувањето од страна на докторот.

Двојно „слеп“ метод – е метод во кој ниту испитаникот ниту лекарот не знаат кој лек го добиваат болните од испитуваната група (А) и болните од контролната група (Б). За таа цел лековите кои се ординираат се идентично спакувани, пациентите шифрирани, па кога ќе се заврши тестирањето, се отвора шифрата и се констатира кој пациент со кој лек бил лекуван. Комисијата која го води истражувањето може и пред да заврши истражувањето да го прекине истражувањето и да ја отвори шифрата, доколку се случи некаков инцидент или несреќен случај. Целта на двојно „слепите“ испитувања е да се елиминира пристрасноста на лекарот и болниот кон процената на резултатите во текот на мерењето на ефектот. Овој метод се користи главно во втората и третата фаза од клиничките испитувања во кои треба да се утврди ефикасноста на новиот лек на ограничен број испитаници. Иако двојно „слепо“ метод изгледа како идеален, сепак не може да се применува во ситуации како на пример:

- кај ретки болести;
- кај болни кои од етички причини не може да бидат вклучени (деца, душевно болни);
- болести со типично фатален исход (беснило).

Плацебо

Терминот плацебо вообичаено се однесува на неактивна супстанција или лажен лек што се користи како средство за елиминирање на субјективноста во процената на ефикасноста на лекот. Меѓутоа, во случај кога се употребува терминот плацебо треба да се разликуваат два поими:

- плацебо препарат – кој содржи фармаколошки неактивни супстанции;
- плацебо ефект – кој е реален тераписки ефект кој настанува после земање на секој лек (вистински или плацебо), а се темели на психолошка реакција на организмот на болниот и тоа се нарекува психолошки одговор на терапијата.

Техники на изведување на клиничките испитувања

Кај акутни болести по правило се формираат две групи на испитаници од кои едната го добива новиот лек, а другата стандардна терапија. Овој тип на испитување се вика паралелен тип на клиничко испитување.

Кај хронични болести, исто така, се формираат две паралелни групи на испитаници кои може по извесен временски период да ја заменат терапијата. На пример, првата група прво го прима лекот А, а втората група испитаници лекот Б. По извесен временски период првата група што го примала лекот А, почнува да го прима лекот Б, а втората група која го примала лекот Б почнува да го прима лекот А. Овој вид на испитување се вика вкрстено или crossover. Вкрстувањето на лековите во зависност од дизајнот на студијата може да биде веднаш по завршувањето на терапијата со едниот лек (без контролен интервал) или да се направи пауза помеѓу примањето на првиот и вториот лек (wash up период).

Фази на клиничко испитување

Лекот-кандидат мора да помине низ три фази на клинички испитувања пред евентуален влез на пазарот на лекови. Шансите ова да се случи се околу 80 %. Клиничките испитувања се неопходни за добивање на одговор на прашањето за ефикасноста и, заедно со претклиничките истражувања, безбедноста на лекот.

Основните карактеристики на фаза I-IV од клиничките испитувања се наведени во табела 3. За да биде оптимално, клиничкото испитување треба да биде рандомизирано, контролирано и двојно „слепо“. Само испитувањата во III фаза по правило одговараат на дизајнот на рандомизирани, двојно „слепо“, контролирани испитувања. Фаза I, II и IV не се рандомизирани, а фаза I не е ни контролирана. Клучната карактеристика на овие испитувања е непристрасност и сигурност во добиените резултати, под услов бројот на испитаници да е доволен за адекватна статистичка анализа.

Табела 3. Фази I-IV од клиничките испитувања: врз кого, зошто и кој ги спроведува (Balkanov et al., 2019)

Фаза	Врз кои испитаници	Кои се клучните цели	Кој ги спроведува
I	Здрави доброволци (25-50), посебни популации (со оштетени бубрези или црн дроб)	Безбедност, кинетика на лекот, интеракции, биолошки ефекти	Клинички фармаколози
II	Избрани пациенти (100-200)	Опсег на доза, кинетика на лекот, терапевска ефикасност	Клинички фармаколози и клинички истражувачи
III	Голем примерок избрани пациенти (неколку стотини до неколку илјади)	Безбедност и ефикасност	Клинички истражувачи
IV	Голем примерок неселектирани пациенти (десетина илјади)	Нови несакани ефекти, нови индикации	Истражувачи, лекари, фармацевти

Фаза I на клинички испитувања – испитување на лекови на здрави доброволци

Целта на првата фаза од клиничките испитувања е да ни даде податоци за општата подносливост на лекот кај луѓето. Во рамките на оваа фаза на клинички испитувања се испитува фармакокинетиката на нов лек кај здрави луѓе. Се применуваат отворени, неконтролирани методи на испитување на мали групи од здрави доброволци (20-50 испитаници) кои по правило се млади или средовечни машки лица.

Фаза II на клинички испитувања – докажување на ефикасноста на релативно мал број (50-300) болни

Во оваа фаза се формираат хомогени групи на болни за да се добие вистинска проценка на ефикасноста на лекот. Во оваа фаза лекот за прв пат се дава на болни. Во оваа фаза се утврдува терапевската делотворност на испитуваниот лек, се следи неговото дејство по различните начини на примена, а се одредува и дозата и распонот на терапевските дози. Оваа фаза понекогаш се дели на две подфази – рана фаза 2 (IIa) и подоцнежна фаза 2 (IIb). Испитувањето се спроведува на клиниките на помал број пациенти (од неколку десетици до неколку стотици) кои боледуваат од болест во чија терапија би требало да се примени дадениот лек. Во оваа фаза задолжително се применува двојно „слепо“ модел на испитување.

Фаза III на клинички испитувања – докажување на ефикасноста врз голем број болни

Во третата фаза врз голем број пациенти (од повеќе стотици до неколку илјади болни) се утврдува дефинитивната тераписка употребливост на лекот кога тој ќе се примени во веќе дефинираните дози и на веќе дефинираниот начин. Во оваа фаза на голем примерок се врши следење на безбедноста и ефикасноста на лекот врз човечкиот организам и споредување на неговото фармакотераписко дејство со лековите кои веќе се користат за истото индикациско подрачје. Освен ова, во третата фаза на клиничките испитувања се стекнува увид во профилот на несакани реакции на лекот. Во оваа фаза популацијата на испитаници не е хомогена ниту по состав ниту по тежината на клиничката слика. Испитувањето може да е двојно „слепо“ или отворено.

На крајот од третата фаза од клиничките испитувања треба да се знаат ефикасноста, распонот на тераписката доза (тераписка ширина на лекот) и подносливоста на новиот лек. По сумирањето на резултатите од третата фаза, се поднесува барање до надлежните државни органи (Агенција за лекови) за регистрација и пуштање во промет на тој лек.

Фаза IV на клинички испитувања – следење на ефикасноста и на безбедноста на лекот после регистрација

Многу особини на регистрираниот лек, вклучувајќи ги тука и некои од несаканите реакции, може да се забележат дури по некој подолг период на примена и по искуството со неговата употреба кај голем број луѓе. Поради тоа се спроведуваат специфични испитувања во четвртата фаза (пострегистрациски или постмаркетиншки, опсервациски, неекспериментални испитувања) на делотворноста и можноста од појава на несакани ефекти по примената на лекот кај голем број луѓе (повеќе десетици илјади) и во текот на следењето на дејството за подолг период (неколку години). Ваквите искуства се регистрираат во посебно подготвени формулари кои на лекарите практичари им ги дистрибуира производителот, а резултатите се објавуваат во медицински списанија. На ваков начин се добива вистинската слика за предностите и недостатоците на некој лек.

Постмаркетиншкото следење на лековите често е причина и за повлекување на некои лекови од пазарот поради несаканите реакции кои понекогаш може да се идентификуваат само кога поголем број на пациенти ќе почнат да го користат лекот.

4. ЛЕКОВИ ЗА ТРЕТМАН НА РЕТКИ БОЛЕСТИ

Орфан лекови се лекови наменети за третман на ретки болести, кои обично се јавуваат кај многу мал број пациенти.

Во Европската Унија, според Европската агенција за лекови (ЕМА) и Регулативата (ЕС) No 141/2000, за ретка болест се смета секое заболување кое се јавува кај најмногу 5 лица на 10.000 жители и има сериозен карактер, односно може да биде живото-загрозувачко или хронично инвалидизирачко и исцрпувачко заболување со многу ниска преваленца.

Што е различно за ретките болести и орфан лековите?

- Болести кои се вообичаено слабо или нецелосно разјаснети;
- Поради малата распространетост има многу помал интерес да се проучат;
- Зафатени се мали популации на луѓе;
- Ограничени можности за студии и нивна репликација;
- Високо хетерогена група на нарушувања;
- Над 7000 различни болести;

- Околу 70 % се јавуваат во детска возраст;
- Често висока фенотипска разновидност во рамките на одделни нарушувања;
- Обично мала заинтересираност за развојот на лекови во рамките на одделни нарушувања;
- Бараат повеќе планирање и развој во споредба со преостанатите лекови.

Развојот на овие лекови е тежок и скап, а фармацевтските компании немаат економски интерес да ги истражуваат и произведуваат. Исто така, ретките болести често се недоволно истражени, па недостигаат информации и цели за нови терапии. Стимулацијата за развој на орфан лековите придонесува за еднаквост и пристап до терапија за сите пациенти, без разлика на бројот.

5. СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ И ПОСТМАРКЕТИНШКО СЛЕДЕЊЕ

Одобрение за ставање на лек во промет во Република Северна Македонија издава Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во постапка за добивање на одобрение за ставање на лек во промет во која се утврдува квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот. Во Европската Унија со Директивата 2001/83/ЕС се дефинира кодексот за лекови за хумана употреба (European Parliament & Council, 2001).

Производителот на лекот кон барањето доставува документација за лекот што содржи податоци за:

1. Квалитативниот и квантитативниот состав на сите компоненти на лекот;
2. Терапевтски индикации, контраиндикации и несакани реакции;
3. Дозирање, фармацевтска форма, метод и начин на употреба и рок на употреба на лекот;
4. Опис на методите на испитување што се користат;
5. Резултати од аналитички (фармацевтски, физичко-хемиски-биолошки, и/или микробиолошки) испитувања, неклинички (токсиколошки и фармаколошки) испитувања и клинички испитувања;
6. Опис на системот за фармаковигиланца како и доказ дека подносителот на барањето има вработено одговорно лице за фармаковигиланца;
7. План за управување со ризик со опис на системот за управување со ризик;
8. Збирен извештај за особините на лекот и упатството за употреба.

Агенцијата издава одобрение или го одбива барањето врз основа на поднесената документација и на предлог на Комисијата за лекови за хумана употреба, во однос на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот (Агенција за лекови и медицински средства, 2007/2023)

Обезбедување на квалитет е континуиран процес со кој се воведува квалитетот во сите фази на производство, вклучувајќи го и системот на документирано следење на сите состојки и на поединечниот процес на производство, односно контрола на квалитетот што ги вклучува сите контроли во однос на квалитетот на лековите – во производниот процес (на почетокот и во текот на процесот), на готовиот производ (сериј на производ) и на примероците земени од прометот (контрола после пуштање во промет).

Под безбедност на лекот се подразбира прифатлив однос на ефикасноста во однос на штетноста на лекот.

Ефикасноста на лекот е својство на лекот докажано со клинички испитувања.

Лекот може да се пушти во промет само ако односот корист/ризик е позитивен.

Однос корист/ризик е проценка на позитивните терапевтски ефекти на лекот во однос на ризиците поврзани со употребата на лекот.

На пазарот може да се најдат само лековите со позитивен однос на корист/ризик при откривањето, развојот на лекот и клиничките студии.

Сумарните информации од извршените клинички испитувања, заедно со утврдената ефикасност и безбедност на лекот се преточуваат во документ достапен за сите здравствени работници – Збирен извештај за особините на лекот кој е составен дел на регистрациското решение и одобрувањето за ставање на лекот во промет. Збирниот извештај за особините на лекот (Summary of Product Characteristics - SmPC)“ е документ кој содржи стручни информации за лекот и е исклучиво наменет за стручната јавност (здравствените работници), додека упатството за употреба е информација за корисникот, која во пишувана форма е приложена кон пакувањето на лекот, а содржи основни информации за лекот и за неговата правилна употреба (Агенција за лекови и медицински средства, n.d.).

Одобрувањето за ставање на лек во промет се издава со важност од пет години, по што тоа треба да се обнови.

За да се обезбеди квалитетен процес на развивање, производство, контрола на квалитет на лек, негова дистрибуција и снабдување, воведени се следните регулаторни барања кои треба да се почитуваат (European Parliament & Council 2001):

- Добра клиничка пракса во клинички испитувања – Good Clinical Practice in Clinical Trials (GCP) – е меѓународно признаен етички и научен систем за квалитетот на планирањето и спроведувањето, евидентирањето, контролирањето и известувањето за клиничките испитувања на луѓе и обезбедува веродостојност и квалитет на податоците добиени од испитувањата и заштитата на правата, безбедноста и добрата состојба на испитаниците, во согласност со Хелсиншката декларација на СЗО за биомедицински испитувања кај луѓе;

- Добра производна пракса – Good Manufacturing Practice (GMP) – е систем на квалитет за организацијата, надзорот и контролата на квалитетот во сите аспекти на производството на лекот;

- Добра лабораториска пракса – Good Laboratory Practice (GLP) – е систем на квалитет за организационите процеси и условите за планирање, спроведување, контрола, евидентирање (протокол) и известување за претклиничките лабораториски студии. Исто така, развиена е и:

- Добра дистрибутивна пракса – Good Distribution Practice (GDP) – е систем на квалитет кој се однесува на организацијата, спроведувањето и надзорот на складирањето на лековите и медицинските средства според одреден редослед и пропишани услови на чување, пред натамошна употреба или ставање во промет и транспорт на тие лекови од производителот до крајниот корисник;

- Добра фармацевтска пракса – Good Pharmaceutical Practice (GPhP) – е збир на меѓународно прифатени стандарди за унапредување на здравјето преку снабдување со лекови и медицински средства, ширење на информации за лековите, подобрување на грижата за пациентот, пропишување во согласност со начинот на употреба на лекот и други соодветни активности.

Животниот циклус на лекот започнува со неговиот развој, претклиничките и клиничките испитувања, но не завршува со ставањето на лекот во промет. Постмаркетиншкиот период е важен сегмент во животниот циклус на лекот. Лекот згаснува само доколку тој се повлече од хумана употреба. Во текот на животниот циклус на лекот, особено во постмаркетиншкиот

период, се врши континуирана евалуација и унапредување на т.н. стари лекови, како и истражување и воведување на нови индикации за нив.

И лековите што веќе имаат одобрение за ставање во промет може да бидат предмет на испитување (кога се употребуваат на друг начин од одобрениот или се разликуваат во формулацијата, или се употребуваат за неодобрена индикација и друго).

Испитување на лекот по добивање на одобрение за ставање во промет (Post-authorization study - PAS)“ е секое испитување што се спроведува под услови во согласност со збирниот извештај за особините на лекот, односно други услови што се поставени при добивањето на одобрение за ставање на лекот во промет или се спроведува на вообичаениот начин на употреба на лекот, што може да биде клиничко испитување, неинтервенциска студија или испитување на безбедноста на лекот по добивање на одобрението за негово ставање во промет.

Неинтервенциска клиничка студија, позната и како набљудувачка студија, претставува вид на клиничко истражување при кое лекот се препишува според стандардна медицинска пракса, а не поради учество во самата студија. Истражувачот не интервенира активно во терапевтскиот план, туку само ја следи и документира состојбата на пациентот. Оваа студија придонесува за долгорочна безбедност, рано откривање на ретки несакани реакции и подобро прилагодување на терапијата кон потребите на пациентите.

Испитување на безбедноста од употребата на лекот по добивање на одобрение за ставање во промет (Post-authorisation safety study - PASS) е секое испитување што се спроведува за да се идентификуваат, карактеризираат и утврдат опасностите за безбедна употреба на лекот, да се потврди безбедносниот профил на лекот или да се утврди ефективноста на мерките за управување со ризик.

По пуштањето на лекот во промет, следењето на безбедноста се одвива преку добро развиен систем на фармаковигиланца. Здравствените работници активно учествуваат во системот преку пријавување на сомнеж за:

- несакани реакции на нов лек;
- сериозни и неочекувани, несакани реакции на лек (дури и ако не се од сериозен карактер) што е во употреба повеќе од пет години;
- информации за зголемена инциденца на манифестација на очекуваната реакција, клинички значајни интеракции, злоупотреби на лек, предозирање, примена за време на бременост и доење, недостаток на ефикасност, како и информација за медицинска грешка.

Националниот центар за фармаковигиланца при МАЛМЕД е должен да ги обработи добиените пријави и врз база на сите достапни податоци навремено да ги информира здравствените работници за безбедноста на лекот.

Постојат разни видови на комуникација со здравствените работници и широката јавност преку кои се обезбедува навремено и точно информирање за безбедна употреба на лековите. (Види дел *Писмо за здравствени работници и Едукативни материјали*).

6. ЛЕКОВИ КОИ СЕ ПРЕДМЕТ НА ДОПОЛНИТЕЛЕН МОНИТОРИНГ (ЛЕКОВИ СО ЦРН ТРИАГОЛНИК, ОБРАТНО ПРЕВРТЕН ▼)

Во моментот на одобрување на лекот, тој е тестиран кај релативно мал број одбрани пациенти во ограничен временски период и во контролирани услови. По пуштањето во промет лекот може да се користи кај поголем број пациенти, подолг временски период и во комбинација со други лекови. Затоа од суштинско значење е постмаркетиншкото следење на лековите во текот на нивната широка употреба во секојдневната здравствена пракса.

Сите лекови внимателно се следат откако ќе се пуштат на пазарот.

Од јули 2012 година од страна на Европската Унија е воведен концептот на дополнителен мониторинг (следење). Лековите кои се предмет на дополнителен мониторинг имаат помалку достапни информации во споредба со другите лекови (на пример, бидејќи е нов на пазарот или бидејќи има ограничен број на информации во однос на неговата долготрајна употреба). Овие лекови се опишани како лекови под „дополнителен мониторинг“. Тоа не значи дека овие лекови не се безбедни за употреба. Главна цел на дополнителниот мониторинг е што е можно порано да се соберат дополнителни информации за безбедна и ефикасна употреба на лекот кога се користи во секојдневната медицинска пракса и влијанието врз односот корист/ризик. Дополнителниот мониторинг има за цел да го подобри известувањето за сомнителни несакани реакции за лекови за кои базата на клинички докази е помалку развиена.

Дополнително се следат:

- Лекови кои содржат нова активна супстанција;
- Биолошки лекови;
- Лекови кои имаат добиено условно одобрение или одобрение под посебни услови;
- Лекови за кои е потребно спроведување на дополнителни студии (обезбедување на дополнителни информации за долготрајна употреба на лекот или идентификување на редок несакан настан идентификуван во клиничката фаза од развојот на лекот).

Лековите кои се предмет на дополнително следење се *означени со црн превртен триаголник (▼)* на надворешното пакување, во збирниот извештај за особините на лекот и во упатството за пациентот. Ако лекот е означен со црн триаголник, тоа значи дека се следи уште поинтензивно од другите лекови. Црниот триаголник овозможува брзо идентификување на лекови кои се предмет на дополнително следење од страна на здравствените работници. Тие се должни поинтензивно и поактивно да ги следат ефектите од употребата на овие лекови и секој сомнеж да го пријават до регулаторните тела. Ова обезбедува дополнителни податоци на кои треба да се потпрат регулаторните тела кога донесуваат одлуки. Тие им даваат можност за брзо и навремено делување за да ја осигураат безбедноста на пациентот кога е потребно (обезбедување предупредувања за пациентите и здравствените работници или ограничување на начинот на кој се користи лекот).

Европската агенција за лекови (ЕМА) води листа на сите лекови кои се под дополнителен мониторинг во ЕУ и ја објавува на својата веб-страница.

7. ФАРМАКОВИГИЛАНЦА

Спред СЗО, фармаковигиланцата е дефинирана како „наука која е поврзана со детекција, проценка, разбирање и превенција на несаканите реакции од лековите или кој било друг проблем поврзан со лекот“.

Според Законот за лековите и медицинските средства на РСМ, фармаковигиланца е „збир на активности поврзани со откривање, проценка, разбирање, превенција и постапување во случај на несакани реакции од лековите, како и нови информации за несаканите реакции или ризикот од употребата на лековите“. Во Европската Унија со Директивата 2010/84/EU се дефинираат процесите и задачите во системот на фармаковигиланца (European Parliament & Council 2010).

Во текот на клиничките испитувања на лековите можно е да се забележат само најчестите несакани реакции на лековите и тоа оние кои се јавуваат во значаен процент, додека оние несакани реакции на лековите кои се ретки и се појавуваат кај помалку од 1 % на болни, тешко може да се забележат, освен ако не се драматични. Затоа, следењето на безбедноста на лековите во периодот по добивањето на одобрението за ставање на лекот во промет (регистрација), односно период кога лекот почнуваат да го користат неколку десетици или стотици илјада болни, има голема смисла. Во постмаркетиншкиот период се добиваат информации за ефикасноста и безбедноста на лекот од неговата употреба во популација во секојдневната рутинска здравствена пракса. Во овој период се добиваат информации за примена на лекови во специфични популации на пациенти (геријатриски пациенти, педијатриски пациенти, бремени жени, доилки итн.), а дополнително во овој период се идентификуваат и ретките несакани реакции. Токму во тој период и под тие околности се формира јасна слика и за терапевтската ефикасност на лекот и за неговиот безбедносен профил. Фармаковигиланцата игра клучна улога во следењето на безбедноста на сите лекови и заштита на јавното здравје.

Негативните искуства од минатото укажуваат дека било потребно да поминат неколку години или неколку децении за да се стигне до значајните откритија за токсичноста на некои лекови како што се: аспирин, хлорамфеникол, талидомид итн.

Основната научна дисциплина која овозможува следење на лековите и собирање на безбедносните информации за нив е фармаковигиланца.

8. СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТ НА РЕГИСТРИРАНИ ЛЕКОВИ

КАКО СЕ СЛЕДИ БЕЗБЕДНОСТА НА РЕГИСТРИРАНИТЕ ЛЕКОВИ?

Лекот се смета за безбеден доколку очекуваната корист го надминува потенцијалниот ризик од појава на несакани реакции при неговата употреба. Секој лек може да предизвика несакана реакција.

Во предмаркетиншкиот период (пред да биде пуштен лекот на пазарот), се спроведуваат обемни истражувања: претклинички студии на животни и клинички испитувања на луѓе.

Клиничките студии се спроведуваат во согласност со претходно дефиниран протокол и тие се дизајнирани за да го евалуираат односот корист/ризик при терапевска употреба на лекот за специфична индикација во дефинирана популација на пациенти.

Клиничките испитувања се изведуваат во строго дефинирани и специфични услови:

1. испитаниците се избрани конкретно за таа студија со строго одредени критериуми (пол, возраст, етничка припадност, пушење, генерално немаат заболувања и во исто време не користат други лекови итн.);
2. бројот на испитаници и времетраењето на студијата се ограничени;
3. испитаниците постојано се следат за време на студијата.

На крајот од клиничкото испитување, познати се честите несакани реакции од лекот. По регистрацијата, лекот се става во промет и почнува да се применува во рутинската клиничка пракса кај голем број пациенти во неконтролирани услови.

Во моментот кога еден лек се одобрува за пуштање во промет сè уште не е утврден целокупниот безбедносен профил на лекот, односно има некомплетни информации за:

- ретките несакани реакции;
- реакции кои се манифестираат по долготрајна употреба на лекот;
- недостасуваат информации за потенцијалните интеракции, резистенцијата;
- потенцијалот за појава на медицински грешки при употреба на лекот;
- употреба на лекот за индикација која не е одобрена и не е наведена во упатството за употреба на лекот (off label use);
- злоупотреба и погрешна употреба;
- употреба на лекот кај специфични категории на пациенти (деца, стари лица, бремен жени, доилки, пациенти со придружни заболувања, како на пример инсуфициенција на црниот дроб).

Поради сите наведени причини, а особено поради постоење на голема разлика од употреба на лекот во строго контролирани услови за време на клиничките испитувања во однос на примената на лекот во секојдневната рутинска клиничка пракса кај широка популација, се потенцира потребата од собирање на дополнителни информации за ефикасноста и безбедноста на лекот во постмаркетиншкиот период.

При одобрувањето за ставање на лек во промет за секој лек се одобрува Збирен извештај за особините на лекот (SmPC-summary of medicinal Product Characteristics) кој е извештај наменет исклучиво и само за здравствените работници каде се наведени сите потребни, познати и потврдени информации за лекот: индикации, контраиндикации, режим на дозирање, интеракции како и опишаните несакани реакции (во делот 4.8.). Ажурираните SmPC се наоѓаат на веб-страницата на МАЛМЕД - <http://www.malmed.gov.mk> во делот Регистар на лекови. PIL – Patient Information Leaflet – или упатство за пациентите е упатство за карактеристиките на лекот и начинот на негова употреба во форма адаптирана за широка јавност, односно напишана на народен јазик.

ИСТОРИЈАТ

Уште 400 пр. н. е. Хипократ кажал: „Да не се применуваат лекови кај пациенти пред тие да бидат целосно испитани“. Подоцна, Вилијам Витеринг (William Withering) во 1758 година ги опишал несаканите реакции од примената на дигиталис: повраќање, нарушување на видот, брадикардија и смрт.

Пред организираното следење на појавата на несакани реакции, несаканите реакции на лековите биле откривани многу доцна, односно после нивна долготрајна употреба со катастрофални последици по луѓето, како на пример:

- нефротоксичноста на фенацетин била откриена по 75 години;
- кардиотоксичноста на хлороформ била откриена по 30 години;
- хепатотоксичноста на изонијазид била откриена по 20 години;
- невротоксичноста на хексахлорофен била откриена по 19 години;
- гастричните ерозии и крвавења предизвикани од аспирин биле откриени по 50 години.

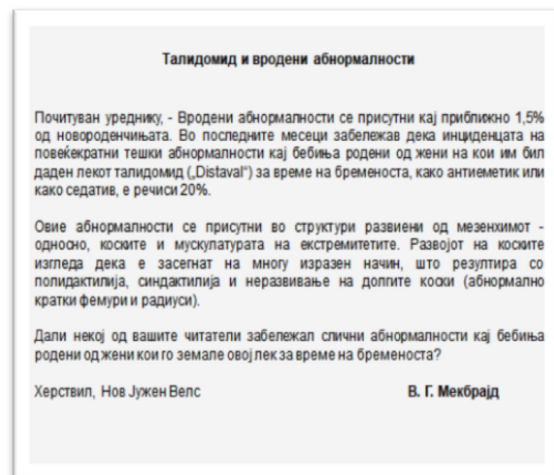
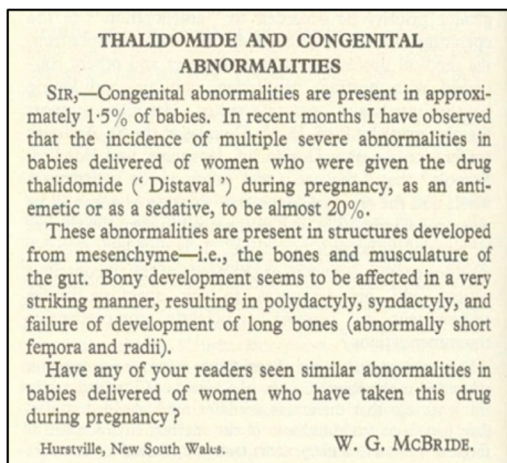
Во 1938 година, САД се соочиле со сериозна здравствена криза кога 106 деца починале како последица на труење со етиленгликол – токсичен органски растворувач што бил употребен при изработката на сирупот сулфаниламид. Овој трагичен настан ја открил потребата од строга контрола на безбедноста на фармацевтските производи. Како резултат на тоа, бил воведен првобитниот облик на систематска законска регулатива што го регулира процесот на оценка и одобрување на лекови. Овие прописи се однесувале не само на лековите во фаза на развој и пуштање во промет туку и на веќе постоечките препарати, со крајна цел да се спречат вакви несакани последици во иднина и да се заштити јавното здравје.

ТАЛИДОМИДСКА НЕСРЕЌА

Талидомидот бил регистриран од страна на Chemie Grünenthal (Хеми Грунентал) во 1956 година во Западна Германија, прво како лек против грип, а потоа и како седатив и хипнотик без рецепт. За кратко време лекот бил пуштен во промет и во Англија од страна на компанијата Дистилерс, а потоа повеќе земји го следеле нивниот пример. Свкупно, талидомидот се продавал под околу 40 различни имиња низ целиот свет, главно во западните земји, Америка и во Јапонија.

Рекламните кампањи за талидомидот биле предводени од нејзините фабрикувачи, почнувајќи од Chemie Grünenthal и Distillers Company. Тој бил опишуван како чудотворен лек. Илјадници примероци биле дистрибуирани до лекарите, кои биле охрабрани да го препишуваат лекот на бремените жени со цел да се ублажи мачнината во бременоста. Било промовирано дека овој лек не претставува никаков ризик за бремените жени. Она што јавноста не го знаела е дека Грунентал немал сигурни докази за да ги поткрепи своите тврдења дека лекот е безбеден.

Голем број извештаи кои укажуваат дека талидомидот предизвикува фетални оштетувања биле игнорирани од страна на Хеми Грунентал. Кога компанијата се соочила со извештаите за појава на дефекти кај бебињата и сугестии дека малформациите можеби се поврзани со талидомидот, тие не презеле никакви мерки.



Слика 3. Искуството со талидомидот и талидомидската несреќа Lancet, 1961
(<https://www.jameslindlibrary.org/mcbride-wg-1961/>)

Наместо сериозно да ги сфати пријавите за несакани реакции, Гринентал инсистирал лекот да остане на пазарот. Компанијата подеднакво ја отфрлила загриженоста поврзана со појава на деформитети кај бебињата. Лекот продолжил масовно да се промовира како лек против гадење за бремени жени кои страдаат од утринска мачнина (слика 3).

Првото бебе афектирано од талидомид е родено во Германија на 25 декември 1956 година, токму од вработена во компанијата Chemie Grunenthal.

Врската помеѓу талидомидот и вродените дефекти за прв пат била публикувана како писмо објавено во The Lancet од австралискиот лекар Вилијам Мекбрајд, во 1961 година.

По пет години во промет на пазарот како лек за утринска мачнина кај трудници, конечно било утврдено дека лекот е одговорен за феталните дефекти – бебиња кои се раѓаат со неразвиени раце и нозе и други малформации.

Лекот формално бил повлечен од Chemie Grunenthal на 26 ноември 1961 година, а неколку дена подоцна, на 2 декември 1961 година, и од Дистилерс.

Талидомидот предизвикал низа попречености кај бебињата, вклучувајќи скратување и отсуство на екстремитети, малформации на рацете и прстите, оштетување на ушите и очите, сензорни оштетувања, обезличување на лицето/парализа и оштетување на мозокот, внатрешните органи и скелетната структура.

Тешко е да се утврди точниот број на бебиња родени со оштетување од талидомидот. Многу бремености завршиле со абортус, а повеќето бебиња умреле многу брзо по раѓањето.

Се претпоставува дека вкупно 100.000 бремености биле афектирани од лекот. Генерално се проценува дека ширум светот се родени над 10.000 бебиња, а денес има помалку од 3.000 живи.

Многу преживевани од талидомид имаат поколение и бидејќи нивните сопствени инвалидитети немаат генетска причина, тие не се пренесени на нивните деца (идните генерации).

Вредно е да се споменат неколку значајни примери од поновата историја кои одиграле клучна улога во унапредувањето на системите за контрола, регулатива и фармаковигиланца во развојот и употребата на лекови.

ЗНАЧАЈНИ ПРИМЕРИ ЗА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ ОД ЛЕКОВИ

Во 1971 година специјализант по интерна медицина во својата докторска дисертација опишал случај на масовна интоксикација со дигитоксин во Холандија, при што починале 19 лица. Истражувањата покажале дека фармацевт во аптека издавал таблети коишто наместо препорачаната доза од 0,25 mg дигоксин, содржеле 0,20 mg дигитоксин и само 0,05 mg дигоксин. Реалниот ефект од ординираниот лек бил два до четири пати посилен од очекуваното поради фармакокинетичките разлики меѓу овие соединенија, што резултирало со изразена токсичност и фатални последици. Овој настан бил еден од клучните фактори за воведување на добрата производна пракса (Good Manufacturing Practice – GMP) како задолжителен стандард за квалитет и безбедност во фармацевтското производство.

Друг значаен пример е случајот со теродилин хидрохлорид (Micturin®), лек за третман на уринарна инконтиненција. Во 1991 година, овој производ бил повлечен од пазарот поради сериозни кардиоваскуларни несакани ефекти, поточно torsades de pointes, животозагрозувачка аритмија. Вкупно биле документирани 69 случаи поврзани со овој лек, од кои 14 завршиле со смртен исход. Овој случај ја нагласил важноста на постмаркетиншкиот надзор и водел кон зајакнување на системите за фармаковигиланца.

Дополнителен пример е лекот церивастатин (Baycol®), кој бил повлечен од пазарот

во 2001 година поради зголемен број случаи на рабдомиолиза, сериозна и потенцијално фатална состојба на разградување на мускулното ткиво. Церивастатин, иако ефикасен во намалување на холестеролот, во комбинација со други лекови (како гемфиброзил) драматично го зголемувал ризикот од оваа состојба. По 52 пријавени смртни случаи, лекот бил повлечен од глобалниот пазар.

Истовремено, случајот со вилдаглиптин, орален антидијабетик од класата на инхибитори на DPP-4, открил дека иако лекот бил ефективен во контрола на шеќер во крвта, кај одредени пациенти со хепатална инсуфициенција постоел зголемен ризик од хепатотоксичност. Овој факт довел до ограничување на неговата примена во одредени групи на пациенти и до прецизна дефиниција на контраиндикации во упатството.

9. ВОВЕДУВАЊЕ НА ПРАВНА РЕГУЛАТИВА ЗА СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОВИТЕ

Трагедиите предизвикани од употребата на лекови поради нецелосни информации за безбедносниот профил на лековите неминовно наметнаа воведување на правни норми со кои ќе се регулираат односите кои настануваат помеѓу сите засегнати страни. Законодавството е темел кој ги регулира сите фази на животниот циклус на лековите со цел заштита на пациентите од сомнителни и штетни лекови кои не одговараат на пропишаните стандарди.

Сето ова јасно укажува на потребата од:

- Строги регулативни механизми;
- Континуирана евалуација на безбедноста на лековите;
- Воспоставување на добри производни и клинички практики;
- Активно следење на несаканите ефекти преку фармаковигиланца;
- Индивидуализиран пристап во терапијата, особено кај ризични групи пациенти.

Тие не само што имаат историска и едукативна вредност, туку и ја нагласуваат критичната улога на клиничката фармакологија како алатка за заштита на пациентите и за унапредување на квалитетот на здравствената грижа.

Во 60-тите години на 20 век, децата во многу земји се раѓале со сериозни деформитети како резултат на тоа што нивните мајки употребувале лекови за кои немало доволно податоци за безбедносниот профил додека биле бремени. Во тоа време не постоел глобален систем за собирање информации за несакани реакции. За да се спречат идни трагедии од ваков вид, Светската здравствена организација (СЗО) ја разви програмата за меѓународен мониторинг на лекови и формира Центар за следење на несакани реакции на лекови во Упсала (под спонзорство на шведската Влада). Покрај националното собирање податоци за безбедноста на лековите, важно е земјите да ги споделат податоците со остатокот од светот. Ретките несакани реакции или безбедносните информации може да не се статистички значајни во една земја, но ако се соберат податоци од многу земји, тие може да се идентификуваат.

10. СВЕТСКАТА ЗДРАВСТВЕНА ОРГАНИЗАЦИЈА (СЗО) И ЦЕНТАРОТ ЗА МОНИТОРИНГ ВО УПСАЛА

Светската здравствена организација (СЗО) организираше и воспоставила програма за следење на несаканите реакции на лековите во која учествуваат земји од целиот свет (World Health Organization, n.d.).

Центарот за следење на несакани реакции при СЗО е формиран во 1960 година со седиште прво во Александрија (САД), потоа Женева (Швајцарија) и од 1977 во Упсала (Шведска). Денес брои над 170 членки (земји и територии) 152 земји полноправни членки, како и 21 земја придружник.

Интернационалната програма за следење на лековите на СЗО овозможува рана можна идентификација на сигналите. Во неа се врши обработка, евалуација и архивирање во глобалната база на податоци на СЗО – Vigibase. Со посебна програма Vigilyse се анализираат податоците внесени од поединечните пријави за несакани реакции и други безбедносни проблеми поврзани со лекот (ICSRs) и се детектираат сигнали.

На годишно ниво над пет милиони извештаи за поединечни случаи на несакани реакции на лекови (Individual Case Safety Reports – ICSRs) се пријавуваат во УМЦ.

Светската здравствена организација (СЗО) препорачува секоја држава да има формирано Агенција за лекови. Во прирачникот под наслов Фармаковигиланциски индикатори на СЗО: практичен прирачник за проценка на системите за фармаковигиланца (анг. WHO Pharmacovigilance Indicators: A Practical Manual For The Assessment of Pharmacovigilance Systems) издаден во 2015 година се дефинираат минималните услови кои треба да ги исполнуваат националните системи за фармаковигиланца:

1. Постојење на национален центар за фармаковигиланца кој ќе соработува со Програмата на СЗО за меѓународно следење на лековите;
2. Национален систем за спонтано пријавување на несаканите реакции. Овој систем треба да вклучува образец-формулар за пријавување на несакани реакции на лекови;
3. Национална база на податоци или систем за собирање и управување со пријавите која треба да служи за управување со информациите за несакани реакции на лекови;
4. Национален советодавен комитет за фармаковигиланца кој треба да обезбеди техничка помош во проценката на причинско-последичните врски, проценката на ризикот, управувањето со ризикот и проучувањето на пријавите, како и, доколку е потребно, управувањето со кризи, вклучително и комуникацијата;
5. Комуникациска стратегија – да се развие стратегија за редовна комуникација, како и за комуникација во текот на кризи.

Овие услови се клучни за постигнување на безбедноста и ефикасноста на лековите во националните здравствени системи.

11. ЕВРОПСКАТА АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ (ЕМА) И СИСТЕМ ЗА СЛЕДЕЊЕ НА БЕЗБЕДНОСТ (EUDRAVIGLANCE)

Европската агенција за лекови (ЕМА) е регулаторно тело при ЕУ што започнало со работа во 1995 година со цел хармонизација на работата на постоечките национални регулаторни тела во земјите членки на ЕУ и во земјите на европското економско подрачје (ЕЕА). ЕМА е одговорна за евалуација, супервизија и безбедносно мониторирање на лековите кои се во промет во земјите членки на ЕУ. Таа е значаен фактор кој има огромно влијание врз евалуацијата и безбедносниот профил на лековите (European Medicines Agency, n.d.). Исто така, ЕМА е одговорна за создавање на законски рамки и јасни насоки за добра фармаковигиланциска пракса чија основна задача е да го заштити здравјето на луѓето. Талидомидската катастрофа е причината која довела до регулирање на лековите во Европската Унија. Од 1965 година па навака, донесени се бројни правни акти со кои се усогласува законодавството на земјите-членки кое се однесува на аналитичките,

фармаколошките и клиничките стандарди и протоколи за испитување на лековите. Во 2012 година воведена е правната рамка за фармаковигиланца.

ЕМА, покрај другото, го координира и системот за фармаковигиланца на Европската ија (ЕУ) и работи со услуги и процеси за поддршка на фармаковигиланцијата во ЕУ. Таа во својот состав има Комитет за проценка на ризик во областа на фармаковигиланцата (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) што е тело составено од претставници на земјите-членки на Европската Унија и други назначени стручни лица одговорни за донесување на обврзувачки одлуки, препораки и совети во врска со сите аспекти на управување со ризикот од употреба на лековите во согласност со Регулацијата (ЕУ) бр. 1235/2010 и Директивата 2010/84/ЕЗ. Европската легислатива ја опфаќа директивата (Directive 2010/84/EU); легислативата Regulation (EU) No 1235/2010; Commission Implementing Regulation No 520/2012 од 19 June 2012; и водичите за добра пракса во фармаковигиланца кои се поделени на шеснаесет модули:

- GVP: Module I – Системи за фармаковигиланца и системи за квалитет/ Pharmacovigilance systems and their quality systems;
- GVP: Module II – Главен документ за системот на фармаковигиланца/ Pharmacovigilance system master file;
- GVP: Module III – Надзор над системот за фармаковигиланца/ Pharmacovigilance inspections;
- GVP: Module IV – Ревизија на системот за фармаковигиланца/ Pharmacovigilance audits;
- GVP: Module V – Систем за управување со ризик/ Risk management systems;
- GVP: Module VI – Собирање, менаџирање и поднесување на пријави за сомнеж за несакана реакција од лек/ Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products;
- GVP: Module VII – Периодичен извештај за безбедноста на лекот/ Periodic safety update report;
- GVP: Module VIII – Постмаркетиншки студии за безбедноста на лекот/ Post-authorisation safety studies;
- GVP: Module IX – Управување со сигнали/ Signal management;
- GVP: Module X – Дополнителен мониторинг/ Additional monitoring;
- GVP: Module XV – Безбедносна комуникација/ Safety communication;
- GVP: Module XVI – Мерки за минимизација на ризик: избор на алатки и индикатори за ефективност/ Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators;
- GVP: Module XVI Addendum I – Едукативни материјали/ Educational materials.

Еудра вигиланца (EudraVigilance) е централна база на податоци за несакани реакции на лековите во Европската Унија во која се пријавуваат несаканите реакции и преостанатите проблеми поврзани со безбедноста на лековите.

12. НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТАР ЗА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА ПРИ МАЛМЕД

Центарот за следење на несакани реакции во Македонија е формиран во 1987 година, Националниот центар од 1991 година, од 1997 година поврзан е со Центарот за следење на несакани реакции при СЗО (придружен член), а од 2000 година е полноправен член на Uppsala Monitoring Centre (UMC) – глобална електронска база на податоци за несакани реакции на лекови на Светската здравствена организација со седиште во Шведска. Центарот

за следење на несакани реакции во Република Северна Македонија е во надлежност на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) (Агенција за лекови и медицински средства, 2007/2023).

Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија (МАЛМЕД) е основана на 16 септември 2014 година, врз основа на Законот за лекови и медицински средства, како самостоен орган на државната управа. Основач на МАЛМЕД е Владата на Република Македонија.

Агенцијата воспоставува и одржува систем на фармаковигиланца со база на податоци за откривање, собирање, следење, процена и обезбедување на соодветност на новите податоци за безбедност на лекот или за испитуваниот лек, како и за односот корист/ризик од употребата на лекот или неговите интеракции со други лекови.

Системот на фармаковигиланца во Република Северна Македонија е уреден со Законот за лекови и медицински средства и со Правилникот за начинот на пријавување, содржината на образецот за пријавување на несаканите реакции на лековите и начинот на организација на системот на фармаковигиланца.

Правилникот за начинот на пријавување на несакани реакции од лекови, содржина на образецот за пријавување на несакани реакции на лековите и начинот на организација на системот на фармаковигиланца е донесен врз основа на член 90 од

Законот за лековите и медицинските средства и содржи:

- I. Општи одредби;
- II. Фармаковигиланца во клинички испитувања на лек;
- III. Фармаковигиланца на лековите во промет;
- IV. Начин на организација на системот на фармаковигиланца на лековите.

Системот за собирање на нови податоци за безбедноста на лекот, оценување на несаканите реакции и настани, информирање за интеракциите и злоупотребата на лековите и предлагање на соодветни мерки што треба да се преземат во периодот на важност на одобрението за ставање на лек во промет или во текот на спроведувањето на клиничкото испитување на лекот се врши од страна на Националниот центар за фармаковигиланца, кој во согласност со закон го воспоставува и одржува системот на фармаковигиланца.

Во националниот центар се вработени и ангажирани високостручни кадри од областа на медицината (лекари, фармацевти).

Сите пријави кои се доставени до МАЛМЕД се обработуваат и проследуваат до УМС и стануваат дел од документацијата за безбедноста на лекот, врз чија основа се издаваат препораки за негова безбедна употреба во однос на правилно дозирање, контраиндикации, посебни предупредувања, интеракции со други лекови како и мерки за минимизирање на појавата на несакани реакции.

Врз основа на добиените податоци за регистрирани несакани реакции како резултат на употреба на лековите од здравствените организации во Република Северна Македонија и добиените повратни информации од Центарот при СЗО во Упсала, МАЛМЕД врши стручна анализа и може да предложи поинаков режим за употреба на некои лекови за кои се потврдени информациите дека пројавиле несакани реакции надвор од границите на толерантноста.

Овој национален центар е во тесна соработка со меѓународните организации, а пред сè со Колаборативниот центар на СЗО за следење на несакани реакции на лекови во Упсала, Шведска (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring). Соработката подразбира внесување на нашите пријави за несакани реакции на лековите и медицинските

средства во светската база на податоци и добивање на релевантни информации од големо значење за рационалната употреба на лековите. Во зависност од бројот и квалитетот на пријавените несакани реакции, се формираат т.н. „алерти“ или предупредување кое се проследува до надлежните здравствени установи и до јавноста.

Задачи и активности на националниот центар при малмед

Националниот центар за фармаковигиланца е клучен елемент во системот на јавно здравство кој обезбедува заштита на здравјето на населението преку активен мониторинг и управување со безбедноста на лековите. Неговата работа е од суштинско значење за создавање доверба кај пациентите и здравствените работници за употребата на лековите и вакцините.

Задачите и активностите на Националниот центар при МАЛМЕД се обемни и координирани со Центарот за следење на несакани реакции при СЗО.

Од страна на Националниот центар за фармаковигиланца се врши собирање на нови податоци за безбедноста на лекот, оценување на несаканите реакции и настани, информирање за интеракциите и злоупотребата на лековите и предлагање на соодветни мерки што треба да се преземат во периодот на важност на одобрението за ставање на лек во промет или во текот на спроведување на клиничкото испитување на лекот.

Националниот центар за фармаковигиланца ги спроведува следните активности:

1) собира, обработува и проценува податоци за несаканите реакции на лековите и несаканите настани поврзани со употребата на лековите во текот на клиничкото испитување или во прометот на лекот, односно во постмаркетиншкото интервенциско клиничко испитување на лекот;

2) обработува и проценува периодични извештаи за безбедноста на лековите, што ги добива од носителот на одобрението за ставање на лек во промет;

3) собира, обработува и проценува податоци од постмаркетиншкото неинтервенциско клиничко испитување на лекот (фармако-епидемиолошко испитување), што ги добива од носителот на одобрението за ставање на лек во промет;

4) го известува носителот на одобрението за ставање на лек во промет за сериозните несакани реакции на лекот и тоа веднаш, а најдоцна 15 дена од датумот на приемот на овие информации;

5) ги известува здравствените работници за сериозните несакани реакции на лекот и за значајните промени во безбедноста на лекот;

6) ги поттикнува здравствените работници да ги пријавуваат несаканите настани и несаканите реакции на лековите, односно сомневањето за нив;

7) одржува база на податоци од информациите собрани во системот на фармаковигиланца што се достапни на јавноста и на надлежните органи во земјата и во странство;

8) разменува информации собрани во системот на фармаковигиланца со надлежните органи за фармаковигиланца во други земји.

Од страна на Националниот центар до Агенцијата се доставува извештај за пријавените несакани реакции на лековите на секои три месеци и годишен извештај за пријавените несакани реакции на лековите.

13. ЧИНТЕЛИ ВО СИСТЕМОТ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА

Во секоја држава чинителите на системот на фармаковигиланца се: здравствените работници, производителите или носителите на одобрението за ставање на лек во промет, националните центри за фармаковигиланца (регулаторните тела) и пациентите.

Здравствените работници се во најдобра положба за откривање и пријавување на несаканите реакции. Спроведувањето на овие активности не е само професионална и морална обврска, туку претставува и законска обврска.

Според Законот за лекови и медицински средства, здравствените работници кои доаѓаат во контакт со пациентот, производителите на лекови, носителите на одобрение и веледрогериите се должни да ја известат Агенцијата:

- за несакани реакции или несакани настани од употребата на лекот, во рок од 30 дена од денот на добивањето на информацијата;

- за сериозни несакани реакции или несакани настани од употреба на лекот, во рок од 15 дена од денот на добивањето на информацијата;

- за сериозни несакани реакции или настани со смртен исход, веднаш без одлагање или најдоцна во рок од 24 часа по добивањето на информацијата, писмено или телефонски.

Националните регулаторни тела и носителите на одобрението за ставање во промет на лекот се одговорни за безбедноста на пациентите, односно безбедна примена на лековите. Тие се должни да го воспостават и одржуваат системот на фармаковигиланца, да разменуваат податоци и ако е потребно да ги преземаат соодветните мерки со цел заштита на пациентите.

„Систем за фармаковигиланца“ е систем што го користат носителите на одобренија за ставање на лекот во промет и Агенцијата за лекови и медицински средства за исполнување на задачите и обврските утврдени со закон од делот на фармаковигиланцата, наменет за следење на безбедноста на лековите што имаат одобрение за ставање во промет и откривање на промените во односот корист/ризик на лекот.

Носителите на одобрението за ставање на лек во промет се должни да обезбедат адекватно следење на безбедноста на регистрираните лекови во согласност со регулаторните барања и дефинираните процедури (Pharmacovigilance system master file).

Главно досие на системот на фармаковигиланца (Pharmacovigilance System Master File – PSMF) е детален опис на системот на фармаковигиланца што се користи од страна на носителот на одобрението за ставање на лек во промет, за еден или повеќе лекови што добиле одобрение за ставање во промет.

Пациентите, во согласност со Законот, имаат право да пријават сомнеж за појава на несакана реакција од лековите до националните центри за фармаковигиланца или производителите. Информациите од пациентите се важни, бидејќи тие даваат детален опис на состојбата што ја искусиле.

Сите пријави за несаканите реакции се проследуваат до националните центри каде што се врши нивна оценка. Понатаму, овие информации се препраќаат до УМЦ при Светската здравствена организација.

Секоја земја има воспоставен свој систем за фармаковигиланца. Разликите во системите се должат на разликите на населението, генетски фактори, преваленцата на заболувањата, начинот на пропишување на лековите, примената на традиционални и хербални лекови, исхраната и обичаите. Затоа е неопходно секоја држава да поседува свој национален систем за следење на лековите кои се ставени во промет.

14. ОДГОВОРНО ЛИЦЕ ЗА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА КАЈ НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ

Од страна на носителот на одобрението за ставање на лек во промет, во согласност со Законот за лекови и начинот на спроведување на системот на фармаковигиланца, се определува лице одговорно за фармаковигиланца кое:

- го организира и го одржува системот на собирање, обработка, проценка и чување на податоците за сите несакани настани или реакции на лек пријавени до производителот на лекот, до носителот на одобрението без оглед на географското потекло на изворот на податоците;

- предлага до МАЛМЕД мерки што треба да се спроведат од безбедносни причини, обезбедува целосни и навремени одговори и потребни информации, заради проценка на безбедноста на лекот и ризикот по здравјето при неговата употреба;

- го известува МАЛМЕД за сите сериозни несакани реакции на лекот, односно сомневање за несакани реакции што се случиле на територија на Република Северна Македонија;

- го известува МАЛМЕД за сите сериозни несакани реакции на лек, односно сомневање за несакани реакции што се пријавени надвор од територијата на Република Северна Македонија;

- го известува МАЛМЕД за сите злоупотреби и неконтролирано земање на лек што имаат влијание врз проценката на односот корист/ризик;

- го доставува периодичниот извештај за безбедноста на лекот до МАЛМЕД во кој се наведени сите преостанати несакани реакции за кои постои сомневање дека се поврзани со употребата на лекот;

- обезбедува дополнителни информации на барање на Агенцијата што се неопходни за проценка на безбедноста на лекот и ризикот по здравјето што треба да бидат дадени во целост и навремено, заедно со информациите за количината на продадените и пропишаните лекови на кои се однесува информацијата.

Одговорното лице за фармаковигиланца да е соодветно квалификуван, обучен и компетентен кадар за извршување на активностите за фармаковигиланца со завршено високо образование од областа на медицината или фармацијата. Тоа треба да има стекнато соодветни теоретски и практични знаења за вршење на активностите на фармаковигиланца, како соодветни обуки за фармаковигиланца.

Земајќи ја предвид непредвидливоста на појава на безбедносни проблеми и пријави за несакани реакции, одговорното лице за фармаковигиланца треба да биде постојано и континуирано достапно.

Покрај одговорните лица за фармаковигиланца, и преостанатите структури на носителот на одобрението треба да бидат едуцирани како да постапат во случај на безбедносна информација за лекот.

15. ПЕРИОДИЧЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА БЕЗБЕДНОСТ НА ЛЕК (PSUR)

Периодичен извештај за безбедноста на лекот (Periodic Safety Updated Report – PSUR)“ е ажуриран извештај за безбедноста на лекот што содржи сеопфатна и критичка анализа за односот корист/ризик од употребата на лекот, земајќи ги предвид сите достапни информации за лекот, а него го доставува носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во одредени временски интервали, по добивањето на одобрение за ставање на лекот во промет;

Како еден од основните документи во системот за фармаковигиланца, главната цел на PSUR е да даде сеопфатна, концизна и критичка анализа на односот корист/ризик на лекот земајќи ги предвид новите безбедносни информации во контекст на кумулативните информации на лекот.

ПСУР го приготвува производителот или неговиот овластен претставник. Се изготвува во точно определени временски периоди (шест месеци, една година, три години).

PSUR е алатка за постмаркетиншка евалуација во точно определени периоди од животниот циклус на лекот во дефинирани временски точки по неговото одобрување. PSUR теба да го има фокусот на збирните информации, научната процена на безбедноста и интегритетот на корист/ризик евалуацијата и не треба да е вклучено систематско набројување на сите поединечни случаи.

Податоците наведени во PSUR треба да корелираат со податоците наведени во RMP на лекот.

Евалуацијата на ПУСР ја врши регулаторното тело, односно МАЛМЕД. Преку евалуација на PSUR се добиваат информации за безбедноста кои претходно не биле откриени.

Во согласност со новата европска регулатива не е неопходно поднесување на PSUR за лекови со низок ризик или за стари лекови и лекови со веќе определен и воспоставен безбедносен профил, освен доколку не настане нов проблем во текот на нивната употреба.

Во ЕУ постои синхронизација на поднесување на PSUR, односно обезбедување услови за лековите со иста активна супстанција да ја следат истата динамика за поднесување на PSUR во земјите членки на ЕУ (Harmonized “virtual” Birth Dates-HBD).

Консолидираната листа на хармонизирани “виртуелни” датуми на раѓање на лекот (Harmonized “virtual” Birth Dates-HBD) и последователните датуми на заклучување на податоците (Data Lock Points-DLP) за претстојните PSUR-ови е публикувана на сајтот на EMA <http://www.hma.eu>. и таа периодично се ажурира.

Список на референтни датуми на Европската Унија (European Union reference dates list – EURD) е список на активни супстанции и комбинации на активни супстанции со дефинирани датуми и фреквенција на доставување на периодични извештаи за безбедноста на лекот во согласност со одлуките на Комитетот за лекови за хумана употреба и групи за координација (Coordination group for mutual recognition and Decentralised procedure – CMDh), за постапка за меѓусебно признавање (Mutual Recognition Procedure – MRP) и децентрализирана постапка (Decentralised Procedure – DCP) засновани на совети од Комитетот за проценка на ризик во областа на фармаковигиланцата.

16. ЦЕЛИ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА

Целите на фармаковигиланцата се:

- следење на ефикасноста и безбедноста при примена на лековите;
- обезбедување на податоци за разјаснување на корисноста, штетноста, ефикасноста и ризикот од употребата на лековите;
- преземање на соодветни мерки за подобрување на безбедноста на лековите и нивна рационална употреба;
- подобрување на јавното здравје преку следење на ефикасноста и безбедноста на лековите кои секојдневно се употребуваат.



Слика 4. Цели на системот за фармаковигиланца (Автори)

Според нашиот Закон за лековите и медицинските средства, фармаковигиланцата се дефинира како систем кој се применува за откривање, собирање, следење, проценка и обезбедување на соодветност на новите податоци за безбедноста на лекот и за односот корист/ризик во врска со употребата на лекот или неговата интеракција со други лекови како и состојби поврзани со безбедноста на лекот (слика 4).

За сите лекови се собираат и треба да се пријавуваат:

- сомнеж за појава на несакана реакција;
- клинички значајни интеракции;
- Off label use (пријавување на употреба на лек надвор од индикационо подрачје);
- злоупотреби на лек;
- предозирање;
- примена за време на бременост и доење;
- недостаток на ефикасност;
- сомнеж за фалсификат;
- информација за медицинска грешка.

Извори на информации кои се користат во фармаковигиланцата се:

- спонтано пријавување на несаканите реакции на лековите од страна на здравствените работници и пациентите;
- клинички и епидемиолошки студии;
- стручна медицинска литература;
- информации од фармацевтската индустрија;
- информации од други регулаторни тела во светот;
- регистри (смртност, морбидитет, бременост, итн.).

Информациите од овие извори детално се испитуваат и се анализираат и може да упатат на постоење нова, претходно неутврдена, несакана реакција за одреден лек, да потврдат променета фреквенција на појавување на веќе утврдена несакана реакција од одреден

лек, идентификување на несакана реакција која се јавува само кај одредена популација на пациенти, откривање на интеракции, потенцијални медицински грешки, злоупотреба, погрешна употреба итн.

Регулаторни мерки од безбедносни причини

По проценка на евидентираните податоци и идентификување на нови сознанија поврзани со безбедноста на лековите, Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) може да преземе мерки со кои ќе обезбеди сигурност дека лекот ќе биде користен на начин со кој се минимизира ризикот и се потенцира користа од него.

17. СПОНТАНО ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

Спонтаното пријавување на несакани реакции на лековите е незаменлив извор на информации. Ретките и особено доцните несакани реакции не би се забележале ако не постои овој модел на следење и пријавување. Критичкиот пристап на здравствените работници при пријавувањето на овие неочекувани компликации кои би можеле да бидат последица на примена на некој лек се од големо значење. Од овие индивидуални активности на здравствените работници се развила меѓународната организација за следење на несаканите реакции на лековите. Благодарение на оваа координирана активност се случува повремено да се повлече некој лек од пазарот или неговата употреба да се ограничи со јасно предупредување.

„Спонтанa пријава“ е секоја пријава на несакана реакција добиена од непоттикната комуникација на пријавувачот со надлежниот орган, носителот на одобрението за ставање на лекот во промет или друга организација во која се опишува несаканата реакција кај пациентот кој прима еден или повеќе лекови и не произлегува од испитување или друга форма на организирано прибирање на податоци.

Спонтаното пријавување на несаканите реакции е главен начин за собирање на податоци за безбедноста и ефикасноста на лековите во постмаркетиншкиот период. Дури 70–80 % од сите сигнали се генерираат од спонтаното пријавување. Главен недостаток е што во пракса се пријавуваат многу помал број на несакани реакции од вкупниот број кои се појавуваат.

Преку спонтаните пријави здравствените работници, производителите и носителите на одобрение кои доаѓаат во контакт со пациентот се должни да ја известат Агенцијата за:

- несакани реакции од употребата на лекот, во рок од 30 дена од денот на добивањето на информацијата;
- сериозни несакани реакции од употреба на лекот, во рок од 15 дена од денот на добивањето на информацијата;
- сериозни несакани реакции со смртен исход, веднаш без одлагање или најдоцна во рок од 24 часа по добивањето на информацијата, писмено или електронски.

Анализа на пријавите за несакани реакции е сложен процес кој изискува познавање на карактеристиките на лекот, симптомите и знаци на болеста, како и дополнителни фактори кои може да влијаат врз утврдување на причинско-последичната врска. Каузалната поврзаност ја прават стручни, обучени лица од регулаторните тела или од Центарот за мониторинг во Упсала и не е задолжение на пријавувачот (здравствен работник) кој треба да пријави само сомнеж.

При проценка на каузалноста се земаат предвид голем број различни фактори, како на пример:

- времето на појава на несаканата реакција – дали тоа се појавува веднаш, неколку минути или неколку часови по употребата на лекот. Кога временскиот период на појавување на несаканото дејство е подолг и се мери во денови или недели, тогаш има повеќе можности кои треба да се разгледаат за да може да се воспостави врска помеѓу несаканото дејство и употребата на лекот;

- дали реакцијата престанува откако ќе се прекине употребата на лекот (positive dechallenge) – ако престанува, тогаш е можно реакцијата да е предизвикана од лекот;

- дали по прекинот на терапијата, реакцијата исчезнува, а веднаш се јавува по повторно земање на лекот (positive rechallenge) – значи дека постои голема веројатност реакцијата да е предизвикана од лекот;

- дали реакцијата се јавува на ист начин по неколку недели и кога лекот не се употребува – значи дека реакцијата не е предизвикана од лекот или е малку веројатно тоа.

Значењето на следење и проценка на безбедноста на лековите, организацијата на системот на фармаковигиланца, пријавувањето на несаканите реакции, поднесување на периодичен извештај за безбедност на лек, детекција на сигнал и мерки за минимизирање на ризик, како и спроведување на соодветни постапки предвидени во Законот за лековите и медицинските средства и соодветниот Правилник, е подеднаков предизвик и за регулаторните тела и за производителите, односно нивните овластени претставници и одговорните лица за фармаковигиланца, бидејќи обезбедување на безбедни, квалитетни и ефикасни лекови е едно од основните начела за унапредување на здравјето на луѓето.

Освен тоа, пациентите со Закон имаат право да пријават несакана реакција.

Зошто пријавите од пациенти се важни?

- Пациентите даваат подобар опис на проблемот со кој се соочиле;
- Здравствените работници (заради низа од причини) се склони настанот да го означат со МКБ шифра или само дијагноза;
- Пациентите ни укажуваат во која мерка одредената несакана реакција влијае врз нивниот квалитет на живот;
- Некои безбедносни сигнали се утврдени исклучиво врз база на пријави кои потекнуваат од страна на пациентот.

ЗОШТО Е ПОТРЕБНА ФАРМАКОВИГИЛАНЦА ВО СЕКОЈА ДРЖАВА?

Фармаковигиланцата потребно е да се следи во секоја држава поради:

- разлики во болестите и праксата на препишување на лекови;
- генетски разлики, разлики во исхраната и традицијата на народот;
- разлики во процесот на производство на лекови што може да влијае врз фармацевтскиот квалитет на лекот и неговиот состав;
- разлики во дистрибуцијата на лекови и нивното чување, како и во употребата на лекови, нивното дозирање и расположивост;
- разлики во употребата на традиционални лекови и хербални производи од што како последица може да се јават специфични токсиколошки проблеми.

Врз основа на следењето на несаканите реакции на лековите во последните 50 години од пазарот се повлечени над 120 лекови кои припаѓале на различни терапевтски групи: најмногу NSAIL, па неопиоидни аналгетици, антидепресиви и вазодилататори. Причините

за повлекување биле 5 најчести видови на токсичност: хепатотоксичност, хематолошка токсичност, кардиотоксичност, дерматолошка токсичност и канцерогеност.

Од сето ова може да се заклучи дека фармаковигиланцата добро го штити народот од штетните дејства на лековите и големите апетити на фармацевтската индустрија.

18. НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ

МИТОВИ ОКОЛУ ПРИЈАВУВАЊЕТО НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

“Не треба да известувам затоа што...”:

- сериозните несакани реакции се веќе добро документирани и познати;
- каузалноста (поврзаноста) е несигурна;
- пријавувањето на еден поединечен случај нема влијание врз безбедноста на лекот.

НЕВИСТИНИ ОКОЛУ ПРИЈАВУВАЊЕТО НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

- x Сите несакани реакции се познати кога лекот е одобрен;
- x Мора да бидете целосно сигурни дека се појавила несакана реакција за да ја пријавите;
- x Несаканата реакција е веќе опишана, па нема потреба да се пријави;
- x Производителите и регулаторните тела не прават ништо со пријавите;
- x Еден извештај за несакана реакција не може да направи разлика.

Освен манифестацијата на посакуваните терапевтски дејства, примената на најголем број лекови е проследена и со појавата на несакани реакции, односно непожелни ефекти. Мора да се нагласи дека за несакани реакции се сметаат оние појави кои се случуваат во текот на примената на терапевтски дози на лек, но кои немаат терапевтски карактер.

ТЕРМИНОЛОГИЈА

- „несакан настан“ е секоја несакана медицинска појава кај лицето на кое му е даден лекот, а која нема секогаш причинска поврзаност со третманот;
- „несакана реакција на лекот“ е реакција на лекот што е штетна и без намера и се појавува во дози што вообичаено се употребуваат кај луѓето за профилакса, дијагноза или терапија на болест или за враќање, коригирање или модифицирање на физиолошка функција;
- „сериозна несакана реакција на лек“ е секоја несакана реакција што предизвикува: смрт, закана по животот, задржување на пациентот во болница или продолжување на престојот во болница, трајна или значителна попреченост или неспособност, или конгенитална аномалија/вроден дефект;
- „неочекувана несакана реакција на лекот“ е секоја неочекувана и несакана реакција чија природа, тежина и исход не е во согласност со збирниот извештај на особините на лекот;
- „сериозен несакан настан“ претставува секоја несакана медицинска појава што во која било доза бара хоспитализација на испитаникот или продолжување на постоечката хоспитализација, доведува до постојана и продолжена попреченост или оневозможност, доведува до конгенитални аномалии или дефекти при раѓањето, е животозагрозувачка, или доведува до смрт;
- „неочекувана сериозна несакана реакција на лекот“ е сериозна несакана реакција која по својата природа, тежина или исход не е во согласност со референтните безбедносни податоци.

Во последно време на несаканите реакции на лековите им се придава големо значење поради:

- заштита на болните и усогласување на користа од терапијата со ризикот;
- познавањето на „профилот на несакани реакции“ му помага на лекарот да одлучи за изборот на лек;
- се стекнува реален впечаток за „влијанието на лекот за подобрување на квалитетот на живот“.

Несаканите реакции може да бидат последица од фармаколошките дејства, што значи дека тие претставуваат продлабочување или зголемување на познатите фармаколошки ефекти, па доколку добро ја познаваме фармакологијата на применетиот лек, можно е нив да ги предвидиме. Затоа често ваквите несакани реакции се нарекуваат очекувани. Доколку на пациентот, на пример, му аплицираме некој вазодилататор за лекување на артериска хипертензија, неговото очекувано несакано дејство кое можеме да го предвидиме е интензивна вазодилатација проследена со изразен пад на крвниот притисок со можна појава на вртоглавица, колапс или синкопа.

Од друга страна, примената на некои лекови понекогаш ја следат несакани реакции кои немаат никаква врска со нивните фармаколошки ефекти. Значи, нив не можеме да ги предвидиме и ги сметаме за неочекувани несакани реакции на лековите. Така, на пример, еден бета-блокатор кој во минатото се користел, практолол, целосно неочекувано предизвикува нарушување на видот и промени на кожата и слузокожата (окуло-мукоктан синдром, практолошки синдром). Поради тоа овој лек веќе и не се користи во секојдневната пракса.

ЧЕСТОТА НА ЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИТЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ

Веќе утврдените и очекувани несакани реакции се опишани во документацијата на лекот и преточени во збирниот извештај за особините на лекот и во упатството за пациентот.

Несаканите реакции според честотата на јавување се категоризирани со користење на следната скала:

- многу често ($\geq 1/10$ лица);
- често ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- помалку често ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- ретко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
- многу ретко ($< 1/10000$);
- непознато (не може да се утврди честотата на јавување).

Иако може да се очекува дека современите лекови се речиси безопасни затоа што се дизајнирани селективно да се врзат само за одреден тип на рецептори што се од значење за терапевскиот ефект, а секако во прилог на тоа одат и спроведените претклинички и клинички испитувања кои се многу ригорозни, сепак инциденцата на појава на несакани реакции од употреба на лекови не е мала.

Несаканите реакции се многу разновидни. Десетте потенцијално најчести и најопасни несакани реакции се прикажани во табела 4.

За најтешки несакани реакции на лековите се сметаат: мутагеност, тератогеност и канцерогеност. Како мутагени и тератогени дејства на лековите се сметаат оние оштетувања на фетусот кои настануваат во текот на периодот на органогенеза (17-56 ден) и резултираат со раѓање на новороденчиња со вродени аномалии. Под канцерогени дејства се подразбираат дејствата на оние лекови кои може да го предизвикаат или да го забрзаат растот на различни тумори.

Потенцијално најчести несакани реакции	Потенцијално најопасни несакани реакции
Мачнина	Отежнато дишење
Повраќање	Оток на лице/грло
Дијареја или запек	Губење на свест
Болки во стомак	Нарушен срцев ритам
Главоболка	Хипотензија или хипертензивна криза
Вртоглавица	Тромбози или крварења
Замор	Депресија на ЦНС
Осип	Едем на бели дробови
Чешање	Исуфициенција на бубрези
Болка на местото на апликација на лек	Хипо или хиперкалемија

Табела 4. Потенцијално најчести и најопасни несакани реакции од лековите (Balkanov et al., 2019)

ПРИЧИНИ ЗА НАСТАНУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

Ризикот за појава на несакани реакции од лековите е неизбежен придружник на секоја терапија. Несаканите реакции на лековите може да настанат од најразлични можни причини. Понекогаш тие имаат врска со самите лекови кои ги применуваме, а понекогаш се последица на промени во организмот на пациентот. Знаењето и вештината на лекарот прават тој ризик да биде прифатливо мал. Потребен е систематски пристап кон причините за појава на несакани реакции затоа што некои од нив може лесно да се отстранат и со тоа да се придонесе за подобар успех во лекувањето, а во исто време болниот да се поштеди од многу тегоби.

Причините за појава на несакани реакции на лековите може да се систематизираат во неколку групи:

- неселективност на дејството на лекот – затоа што постојат исти типовина рецептори и во болното и во здравото ткиво или затоа што лекот дејствува врз повеќе видови рецептори;
- изменета фармакокинетика – кај болни со болести на хепарот, бубрезите или срцето;
- посебни особини на организмот – алергија, младост, старост, бременост;
- интеракција на лекови – кога политерапијата е неизбежна;
- грешки – од страна на лекарот, други здравствени работници или од самиот болен.

Неселективност на дејството на лекот – лековите многу често не дејствуваат селективно, на еден орган или на негова одредена функција, туку благодарение на неселективноста тие дејствуваат на одреден тип на рецептори (или со друг механизам) на голем број различни органи (болно и здраво ткиво), што е и проследено со бројни нежелни ефекти. Неселективноста на дејството на лекот може да значи и афинитет на лекот да се врзе во исто време за повеќе рецептори, што во исто време значи терапевско дејствување врзувајќи се за посакуваните рецептори и бројни несакани ефекти како резултат на неселективноста и врзувањето за преостанатите рецептори.

Изменета фармакокинетика – причините за појавата на несаканите ефекти може да

бидат и промени во ресорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот или елиминацијата на лековите кои се последица од нарушена функција на цревата, црниот дроб, бубрезите или на срцето.

Лекарите може да придонесат за појавата на несакани ефекти на лековите со грешки во дозирањето или при изборот на лекот. Често доаѓа до несакани реакции кога истовремено се применуваат два или повеќе лекови, што е опишано во посебно поглавје (види: „Интеракција на лекови“). Одредени реакции во организмот на пациентот или посебни состојби, исто така, може да бидат причина за појава на несакани реакции, како што е тоа случај, на пример, со појавата на алергиските реакции.

Токсичните реакции претставуваат сериозно оштетување на организмот на пациентот што најчесто настанува како резултат на грешка во дозирањето. Тие може да бидат последица од нарушување во метаболизмот или екскрецијата на лековите, генетски предизвикана неочекувана реакција на лекови или незрелост на органите и нивната функција што се јавува кај доенчињата или недоносените деца.

ПРЕДИСПОЗИЦИЈА

Со голем степен на сигурност може да се очекува некоја компликација кај лица кои имаат некоја алергиска болест или претходно имале несакани реакции при користењето на некоја група лекови.

Некои несакани реакции на лекови се јавуваат поради генетски детерминиран недостаток на ензими, како:

- дефицит на ацетилтрансфераза – може да доведе до несакано дејство како периферен невритис (од примена на izonijazid), lupus erythematosus (од примена на hidralazin или prokainamid), седација и наузеја (од примена на fenelzin);
- дефицит на ензимот гликозо-6-фосфат дехидрогеназа – може да доведе до склоност кон хемолиза предизвикана со primakvin, sulfonamidi, nitrofurantoin, paracetamol, 4-oksokinoloni;
- дефицит на метхемоглобин редуктаза во еритроцити – може да доведе до метхемоглобинемия при употреба на антималярици и сулфонамиди;
- порфирија, односно акутен напад може да биде предизвикан со примена на сулфонамиди, барбитурати, атропин, atenolol итн.;
- дефицит на хепатална оксигеназа – може да доведе до сериозни крвавења при употреба на dihidroksikumarin.

Несакани реакции кои може да се јават поради генетски детерминирана зголемена активност на ензими се:

- екстензивна вазодилатација, црвенило на лице и тахикардија, поради зголемена активност на алкална дехидрогеназа;
- намален терапевтски ефект на izonijazid, prokainamid, fenelzin, поради зголемена активност на ацетил трансфераза.

19. КЛАСИФИКАЦИЈА НА НЕСАКАНИТЕ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ

Најчесто применувана класификација на несаканите реакции се базира на механизмите на нивниот развој. Ако како критериуми се земат дозата и времето на појава, тогаш несаканите реакции може да се групираат во 5 групи:

- дозно-зависни и рани – Тип А (augmented);
- дозно-независни и рани – Тип В (bizzare);

- доцни несакани реакции при хронична терапија – Тип C (continuous или chronic);
- одложени несакани реакции – Тип D (delayed effect);
- несакани дејства после прекин на терапија – Тип E (end of use).

ДОЗНО-ЗАВИСНИ И РАНИ – ТИП А (AUGMENTED)

Дозно-зависните несакани реакции на лекови се во согласност со фармаколошкиот профил на лекот и механизмот на негово дејство. Тие се предвидливи и се означуваат како Тип „А“ несакани реакции на лекови. Овие несакани реакции се јавуваат после применетата терапевска доза, тие се очекувани, минливи, се коригираат со редукција на дозата и обично не бараат прекинување на лекувањето. Многу ретко се сериозни за здравјето и животот на пациентот за да бараат итен прекин на лекувањето. Тие сочинуваат 2/3 од вкупно регистрираните несакани реакции. Може да се појават кај секој болен, а настануваат поради апсолутно или релативно предозирање. Кај апсолутното предозирање, станува збор за грешка во дозирањето (од незнаење или од невнимание), додека кај релативното предозирање, вообичаената терапевска доза станува преголема под влијание на некој од бројните причинители: старост, телесна маса, пол, намалена функција на хепар или бубрези. Во овој случај потребна е корекција на дозата.

Главните карактеристики на несаканите реакции на лекови од Тип „А“ се:

- квалитативно се нормални, но според интензитет променети одговори на дејството на лекот (на пример, брадикардија со β -блокатори или хипогликемија со sulfonilurea);
- повеќето се резултат на дејствата на лекот кои не се поврзани со неговиот примарен терапевски ефект (на пример, гинекомастија со cimetidin или сушење на уста со фенотиазини);
- предвидливи се, имаат дозно-зависен карактер, висока инциденца на јавување и обично не се сериозни;
- најчесто исчезнуваат со намалување на дозата.

Примери:

- гастрична иритација после употреба на аспирин;
- бронхоконстрикција, ладни екстремитети, чувство на замор и брадикардија после употреба на пропранолол;
- постурална хипотензија после употреба на некои антихипертензивни;
- хипокалемија после употреба на тиазидни диуретици, ксеростомија кога се применуваат трициклични антидепресиви.

ДОЗНО-НЕЗАВИСНИ И РАНИ – ТИП В (BIZZARE)

Несаканите реакции кои не зависат од дозата се јавуваат само кај некои лица. Тие не се во согласност со фармаколошкиот профил на лекот и затоа се непредвидливи и се означуваат како Тип „В“ несакани реакции на лекови. Овие дејства не зависат од применетата доза, поретки се од претходните, а според природата се посериозни и се јавуваат само кај одреден број на луѓе. Се манифестираат како: а) алергиска реакција (различни кожни ерупции) после примена на пеницилин; б) генетско нарушување (малигна хипертермија).

Главните карактеристики на несаканите реакции на лекови од Тип „В“ се:

- неочекувани одговори на дадениот лек кои не може да се предвидат врз основа на познатите податоци за фармакодинамичките дејства на лекот;
- најчесто не се поврзани со дозирањето, според својот карактер се сериозни и може да предизвикаат смрт кај пациентот;

- често се причина за отстранување од клиничката пракса на голем број лекови;
- за нивно откривање обично е потребен континуиран постмаркетиншки мониторинг;
- најчеста причина за нивно јавување е хиперсензитивноста.

Типот „В“ на несаканите реакции на лекови обично се опишуваат како идиосинкразија или алергиски реакции. Идиосинкразија е појава кога примена на вообичаена доза на некој лек предизвикува несразмерен одговор, функционална промена или токсично оштетување. Алергиските реакции се типични несакани реакции кои не зависат од дозата на применетиот лек.

ДОЦНИ НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧНА ТЕРАПИЈА – ТИП С

Несакани реакции при хронична терапија или Тип С (continuous или chronic) се несакани реакции зависни од дозата и времето на земање на лекот. Тие се последица од хронична употреба на лекот како и последица на неговите кумулативни ефекти во организмот – настануваат како резултат на адаптација на рецепторите и зголемување или намалување на нивниот број, како:

- поради примена на бета-2 агонисти кај астма или леводопа и допамински агонисти кај болни со Паркинсонова болест, ослабува нивното дејство (надолна регулација на рецептори);
- поради хронична употреба на блокатори на допаминските D-2 рецептори во психијатријата за третман на шизофренија, се зголемува бројот на рецептори (нагорна регулација) и се развива синдром на тардивна дискинезија;
- хроничните несакани реакции на амиодарон поради таложеење во корнејата, белите дробови, кожата и друго, се повеќе примери за хронична токсичност, отколку за последица од промена на фармакодинамиката.

ОДЛОЖЕНИ НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ – ТИП D (DELAYED EFFECT)

Одложени несакани реакции на лекови – Тип D (delayed effect) се однесува на одложените ефекти на лековите кои се манифестираат после подолг временски период од употребата на лекот.

Одложени несакани реакции на лекови се: мутагеност, канцерогеност и тератогеност.

Позната е катастрофата со седативот талидомид. Тука се вбројува и леукопенија која може да се појави дури 6 недели по определена доза од lomustin – хемотерапевтик.

Мутациите се стабилни структурни промени на генетскиот материјал, на пример, молекули на ДНК кои се пренесуваат после делбата на клетката. Значи, мутациите се промени во структурата на гените. Тие настануваат како резултат на супституција (делеција или инсерција) кога еден дел од генот ќе се замени, разори или ќе се вметне низ нуклотида. Лековите по правило не се мутагени затоа што овој параметар задолжително се испитува преку низа тестови во текот на претклиничките испитувања. Мутагеноста се испитува „in vitro“ со помош на три теста во кои се користат клетки кои брзо се делат:

- Амесов тест во кој се испитуваат мутации на сојот на бактерии *Salmonella typhimurium*;
- во култура – ткиво на клетки од глувчешки лимфом;
- на оваријалните клетки на кинески хрчак каде се испитува аберација на хромозоми и размена на сестрински хроматиди.

Резултатите од овие испитувања укажуваат дали постои мутаген потенцијал на лекот кој се испитува, но имаат ограничена вредност со оглед на тоа дека може да бидат лажно-позитивни или лажно-негативни.

Канцерогенезата е каскаден процес со кој нормална клетка се трансформира во малигна.

Тоа е последица од низа мутации во генетскиот материјал кај нормалните клетки што ја нарушува рамнотежата помеѓу пролиферацијата на клетките и изумирањето по пат на апоптоза. Механизмите на канцерогенезата поаѓаат од фактот дека карциномот е болест на гените во крајна линија.

Тератогеноста е особина на секоја супстанција која доведува до груби нарушувања во развојот и појава на абнормалности на органите на фетусот и дефекти при раѓањето. За разлика од мутагеноста и канцерогеноста, тератогеноста не се темели на интеракција со генетскиот материјал, туку доведува до оштетување на виталните функции. Тератогени може да бидат и рендгенските зраци, токсини (алкохол), вируси (рубеола, цитомегаловирус) итн. Механизмите на тератогеност на клеточно ниво не се сосема разјаснети. Тератогените ефекти на некои лекови се прикажани во табела 5.

Табела 5. Тератогени ефекти на лекови (<https://www.malmed.gov.mk>)

Лекови	Оштетување на органите на фетусот
Талидомид	Фокомелија, аномалија на срцето, атрезија на цревата
Антибиотици: о аминогликозиди о тетрациклини	о глувост о темно обојување на забите, нарушување на растот на коските
Антиконвулзиви о фенитоин о карбамазепин о валпроати	о микроцефалус, ментална ретардација о забавен раст на главата о дефект на невралниот тубус
Цитотоксични лекови о антагонисти на фолат (метотрексат) о алкирирачки агенси	о дефект на невралниот тубус, хидроцефалус, расцеп на непце о смрт на плод и абортус
Хормони о андрогени о естрогени о кортикостероиди	о маскулинизација на женски фетус о атрофија на тестиси кај машки фетус о расцеп на непце, конгенитална катаракта
Кардиоваскуларни лекови о АКЕ инхибитори и АТ-антагонисти о Варфарин	о инсуфициенција на бубрези, олигохидрамнион, хипоплазија на органи о дефекти на ЦНС, забавен раст, седлест нос

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА ПОСЛЕ ПРЕКИН НА ТЕРАПИЈА – ТИП Е (END OF USE)

Тип Е (end of use): овие несакани реакции се поврзани со нагло прекинување на употребата на лекот. На пример: Адисоновата криза после наглото прекинување на кортикостероидната терапија или пак ангина пекторис после наглото прекинување на бета блокаторите.

Нагло прекинување на хронично земање на терапијата може да предизвика бурни влошувања како што се:

- апстиненцијален синдром;
- несоница после хронична употреба на хипнотици;
- тахикардија после прекин на земање на бета блокатори;
- нагла хипертензија после прекин на земање на антихипертензивни.

Пример: нефропатија при долготрајна и некритична употреба на нестероидни антиинфламаторни медикаменти; тардивна дискинезија и окуларна токсичност при примена на антималярици; остеонекроза на мандибула поврзана со употреба на бифосфонати.

20. АЛЕРГИСКИ РЕАКЦИИ НА ЛЕКОВИТЕ

Алергиските реакции се еден вид несакани реакции на лековите. Тие настануваат како последица од нарушениот имунолошки одговор на човечкиот организам и претставуваат некој вид имунолошка пречувствителност. Тие се јавуваат кај пациенти кои претходно веќе примале некој лек и на него се сензибилизирани. Нивното појавување не зависи од применетата доза и може да се јават и кога претходно сензибилизиран пациент ќе дојде во контакт со мала количина на лекот (Balkanov et al., 2019).

Како и преостанатите реакции на имунолошката пречувствителност, и алергиските реакции на лековите може да се одвиваат како реакции од рана и реакции од доцна пречувствителност.

Реакциите на рана пречувствителност (хуморален имунитет) се јавуваат многу брзо (неколку минути) по контактот со одредениот лек и тие се резултат на реакцијата антиген (лек) антитело (IgE, IgM, IgG) или од нарушувањето во настанувањето на комплументи.

Тип I на реакцијата (анафилактичка реакција, астма, уртикарија, ринитис) настанува кога некој лек (пеницилини, локални анестетици, салицилати) како антигени реагираат со IgE антителата на базофилните клетки или мастоцитите, што предизвикува карактеристична алергиска реакција.

Тип II на реакцијата настанува кога некои лекови (барбитурати, некои аналгетици и ретко пеницилин) ќе се врзат за антитела од групата IgG или IgM по што доаѓа до хемолиза.

Тип III на реакцијата на раната пречувствителност е последица од зголемениот број на комплекси антиген-антитело и од комплументите што се притоа создадени. Поради тоа по примената на пептидни хормони или пеницилин може да дојде до појава на зголемена пермеабилност на крвните садови, појава на бронхи, односно мозолчиња по кожата, гломерулонефритис или артритис.

Анафилактичката реакција е најопасна алергиска реакција која се јавува по примената на лекови. Таа се јавува релативно ретко (под 1 %), но може да биде опасна по живот. Таа се карактеризира со: опасна бронхоспазма, оток на глотисот, периферна вазодилатација со пад на крвниот притисок и нарушување на срцевата работа. Неопходна е итна примена на адреналин (длабоко интрамускуларно 0,5-1 mg или 10 µg/kg кај деца), интравенска примена на антихистаминик, аминофилин и гликокортикоиди. Ваков тип на алергиска реакција (рана пречувствителност) најчесто се јавува по парентералната апликација на лекови.

Доцната пречувствителност (Тип IV на реакции) настанува како резултат на сензибилизација на Т-лимфоцитите. Се јавува неколку дена по примената на лекот на кој пациентот е алергичен. Ова е реакција на клеточниот имунитет, а како последица се јавува ангажирањето на макрофагите со засилена фагоцитна способност, што резултира со локално воспаление и обемно оштетување на ткивата (серумска болест, Артусова реакција, контактен дерматитис). По примената на антибиотици и локални анестетици доаѓа до ваков тип на алергиска реакција. Контактниот дерматитис, како облик на доцна пречувствителност, најчесто се јавува по локалната примена на некои лекови на кожата.

Пречувствителноста на некој лек е најчесто доживотна, па пред да се донесе одлуката за примена на одредениот лек неопходно е анамнестички да се утврди дали постои алергија на него. При појава на кој било облик на алергиска реакција на некој лек, па и оние најблагоите,

неопходно е примената на тој лек веднаш да се прекине. Во некои случаи постои вкрстена пречувствителност на лекови од иста група (пеницилини) или дури и од сродни групи (пеницилини и цефалоспорини), па и за тоа посебно треба да се води сметка. Понекогаш алергијата може да се јави на некој метаболит на применетиот лек или на применетиот растворувач доколку станува збор за раствори.

21. ПРИЈАВУВАЊЕ НА СОМНЕЖ ЗА ПОЈАВА НА НЕСАКАНА РЕАКЦИЈА ОД ЛЕК

Од страна на здравствените установи и здравствените работници до Националниот центар за фармаковигиланца се пријавуваат сите:

1) несакани реакции на нов лек или во случај на сомневање за несакани реакции, како и реакциите што не се сериозни;

2) сериозни и неочекувани, несакани реакции на лек (дури и ако не се од сериозен карактер) што е во употреба повеќе од пет години или во случај на сомневање на овие реакции;

3) информации за зголемена инциденца на манифестација на очекуваната реакција, клинички значајни интеракции, злоупотреби на лек, предозирање, примена за време на бременост и доење, недостаток на ефикасност, како и информација за медицинска грешка.

ПОТРЕБЕН МИНИМУМ ЗА ПРИЈАВА НА НЕСАКАНА РЕАКЦИЈА

Основниот минимум кој треба да се почитува при пополнување на секоја пријава е прикажан на слика 5.



Слика 5. Потребен минимум за валидна пријава (Автори)



Слика 6. Потребни податоци за пријава на несакан ефект од лек (Автори)

Неопходно е да се имаат податоци за пријавувачот, пациентот, несаканата реакција и суспектниот лек (слика 6). Колку повеќе информации се наведуваат во пријавата, толку таа е поверодостојна.

Кој може да пријави?

- Доктор, медицинска сестра, фармацевт;
- Пациент;
- Членови од семејството, старател, роднина.

Каде може да се пријави сомнеж за појава на несакана реакција?

- До Агенција за лекови и медицински средства – МАЛМЕД;
- До носителот на одобрение за ставање на лекот во промет.

НАЧИН НА ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНА РЕАКЦИЈА

Нашиот закон пропишува обврска за здравствените работници да ги следат и да ги пријавуваат во МАЛМЕД несаканите реакции на лековите, особено оние кои не се наведени во внатрешното упатство за употребата на лекот.

• Пријавување во писмена форма (преку архивата на МАЛМЕД)

Се прави со пополнување на посебен стандардизиран формулар – образец на пријава во кој се опишува детално несаканата реакција. Овој стандардизиран формулар ни овозможува единствена, објективна и еднаква обработка на резултатите при нивното сумирање.

• Пријавување преку електронска пријава

Со развојот на ИТ технологијата стандардизираниот образец е преточен во електронска пријава за несакани реакции која се наоѓа на веб-страницата на МАЛМЕД.

• Пријавување преку мобилна апликација

Во соработка со УМЦ изготвена е мобилна апликација на македонски јазик и јазиците на националностите преку која здравствените работници и пациентите ќе може да пријават несакана реакција преку својот мобилен телефон.

ИНТЕНЗИВИРАЊЕ НА ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

Цел: да се зголеми пријавувањето на несаканите реакции на одредени специфични лекови во раната постмаркетиншка фаза.

ЦРН ТРИАГОЛНИК ▼ – Доколку лекот е означен со превртен црн триаголник (▼), тоа значи дека тој се следи уште поинтензивно од другите лекови. Ова се спроведува, бидејќи има помалку достапни информации во споредба со другите лекови, на пример бидејќи е нов на пазарот или бидејќи има ограничен број на информации во однос на неговата долготрајна употреба:

- Лекови кои содржат нова активна супстанција;
- Биолошки лекови;
- Лекови кои имаат добиено условно одобрение или одобрение под посебни услови;
- Лекови за кои е потребно спроведување на дополнителни студии (обезбедување на дополнителни информации за долготрајна употреба на лекот или идентификување на редок несакан настан идентификуван во клиничката фаза од развојот на лекот).

22. МЕНАЦИРАЊЕ НА ПРИЈАВИТЕ ЗА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ ОД ЛЕКОВИТЕ И ДРУГИ БЕЗБЕДНОСНИ ПРОБЛЕМИ



Слика 7. Фази на менаџирање на пријавите (Автори)

Здравствените работници и пациентите пријавуваат сомнеж за појава на несакана реакција која се поднесува до МАЛМЕД или до производителот. Тие меѓусебно комуницираат и во согласност со законските обврски ги разменуваат добиените информации. По приемот на пријавата стручни лица (лекари и фармацевти со дополнително знаење од областа на фармаковигиланца) прво вршат валидација на пријавата (дали таа ги содржи основните критериуми за пријавување). Потоа секоја пријава се кодира со медицинскиот речник за несакани реакции MedDRA кој овозможува унифицирање на поимите за полесна понатамошна анализа. Секоја поединечна пријава понатаму се анализира и се одредува нејзината: сериозност, очекуваност, каузалност или поврзаност со употребата на лекот и тип на несакана реакција (слика 7).

► Валидација

Веќе напоменавме дека за валидна пријава се потребни четири критериуми: податоци за пријавувачот, пациентот, суспектниот лек и несаканата реакција. Пријавата која не ги задоволува критериумите се смета за невалидна.

Четири критериуми за валидна пријава

1. пријавувач;
2. пациент;
3. суспектен лек;
4. сомнителна несакана реакција.

► *Кодирање на термини*

Оваа терминологија ја употребуваат како регулаторните тела така и фармацевтската индустрија за внесување на податоци, пребарување, проценка и презентација на податоците.

Целта на MedDRA е да се олесни размената на клинички информации преку стандардизација. Таа е важна алатка за евалуација на лековите, следење, комуникација, размена на електронски записи и надзор.

MedDRA го поддржува кодирањето (внесување на податоци), пребарувањето и анализата на клинички информации за хумани лекови, вклучително лекови, биолошки лекови, вакцини и комбинации на лекови со медицински средства.

Од јануари 2019 година профилот на MedDRA го употребуваат вкупно 5700 организации и 122 земји.

Структурата на MedDRA е претставена со:

- (SOC) – систем/ орган/ класа – 27
- (HLGT) – групен термин на високо ниво – 337
- (HLT) - термин на високо ниво – 1737
- (PT) - префериран термин – 23708
- (LLT) – термин на најниско ниво – 80262

При кодирањето треба да се избере термин на најниско ниво (LLT) кој најточно ја одразува пријавената информација. При тоа се бираат термини за секоја пријавена информација, без разлика на причината. Не смее да се даде дијагноза само врз основа на пријавените симптоми.

Доколку терминот не може да се опфати со еден збор, секогаш се бираат 2 термини на најниско ниво (LLT). На пример, кога не може да се поврзе симптомот и локацијата или, пак, кога не може да се спојат 2 збора во еден термин, секогаш се акцентира состојбата – на пример, за болка во мускулите може да се одбере миалгија, но ако нема таква опција треба да се одбере болка.

MedDRA обезбедува термини и за настани поврзани со медицински средства, термини поврзани со квалитетот на производот, медицински грешки, испитувања и лабораториски анализи, како и индикации.

► *Проценка*

При проценката на пријавата за несакана реакција се утврдува нејзината:

- сериозност;
- очекуваност;
- каузалност;
- тип на несакана реакција.

Особено е важно да се утврди поврзаност на неочекувана несакана реакција чија природа, сериозност или исход не е во согласност со збирниот извештај за особините на лекот и употребата на лекот. Каузалноста може да биде:

- сигурна;
- веројатна;

- можна;
- малку веројатна;
- условена;
- неповрзана.

СЗО има изготвено критериуми за проценка на каузалноста кои се опишани во табела 6.

Табела 6. WHO-UMC Категории на причинско-последична поврзаност
(https://www.researchgate.net/publication/280011760_Facing_Adversity/figures?lo=1)

Термин за причинско-последична поврзаност	Критериуми за проценка
Сигурна	Јасна временска поврзаност; реакцијата не може да се објасни со друго; исчезнува со повлекување (dechallenge); се појавува повторно со повторно давање (rechallenge).
Веројатна / Можна	Веројатна временска врска; реакцијата исчезнува со повлекување; не се потребни други објаснувања; нема потреба од повторно давање.
Можна	Можна временска врска; реакцијата може да биде објаснета и со основната болест или со други лекови. Информациите не се доволни за поцврста проценка.
Малку веројатна / Неверојатна	Неверојатна временска поврзаност; постојат поверојатни алтернативни причини (болест, други лекови).
Условена / Некласифицирана	Прелиминарна категорија; пријавата е нецелосна и потребни се повеќе информации за проценка.
Неповрзана / Непроценлива / Некласифицирана	Не може да се процени поради контрадикторни или недоволни податоци.

23. ДЕТЕКЦИЈА НА СИГНАЛ, РЕГУЛАТОРНИ ДЕЈСТВА, КЛИНИЧКИ ИСХОД

Под сигнал се подразбираат информациите за една или за повеќе забележани несакани реакции потенцијално предизвикани од лек кои налагаат дополнителна истрага.

Управување (менаџирање) на сигнал

Тоа подразбира сет на активности кои се спроведуваат за да се определи дали врз основа на информациите добиени при анализа на поединечните пријави за несакана реакција – individual case safety reports (ICSRs), информациите добиени од спроведените клинички студии, информациите од научната и медицинската литература или кои било други извори на информации, се идентификувани нови ризици асоцирани со активната супстанција или со лекот или дали постои промена на постоечкиот ризик.

Процесот на управување со сигнал ги опфаќа сите фази од детекција на сигнал, преку негова валидација и потврда, анализа, проценка, па сè до препорака за постапување,

односно справување со сигналот и следење на преземените активности во согласност со дадените препораки.

Се врши пребарување на релевантна научна и медицинска литература за собирање на дополнителни информации (класификација на ефектите, индикации, популација на пациенти и изложеност) кои ќе ја потврдат тезата за поврзаноста на лекот со несаканата реакција (потврда на сигнал).

Самиот безбедносен сигнал може да биде:

- детекција на непознат асоциран ризик за безбедноста на лекот;
- зголемување на познат постоечки безбедносен ризик.

При детекција на сигнал е важно да се има предвид дека:

- статистичката анализа НЕ ја заменува потребата за клиничко расудување;
- резултатите секогаш треба да се следат со длабински испитувања како:
 - вкупен број случаи (по исклучување на дупликати), статистички аспекти;
 - придружни случаи: добро документирани, временска врска, алтернативно објаснување, проценка на каузалноста, дефиниција на случај;
 - биолошка веродостојност;
 - клиничка важност: сериозност, интеракции со лекови;
 - население, фактори на ризик, минимизирање на ризикот;
 - докази од други извори (литература, клинички испитувања...).

Безбедносните сигнали може да се детектираат од широк спектар на извори, како што се:

- спонтани извештаи;
- клинички студии;
- научна литература.

70 - 80% од сите сигнали се генерираат од спонтани пријави за несакана реакција

Следење на потенцијалните сигнали

Кога ќе се идентификува нов сигнал, не е значајно само да се земе предвид потенцијалниот зголемен ризик од употребата на лекот, туку исто така треба да се направи и реевалуација на профилот за корист/ризик на лекот.

Користа претставува позитивен резултат за поединец или за популација, како постигнување на посакуван исход или квалитет на живот и можност да се постигнат такви резултати.

Постмаркетиншките студии може да бидат корисен извор на дополнителни информации за валидизирање на идентификуваните сигнали.

Нивното спроведување може да биде по барање од страна на надлежните органи или по иницијатива на производителот.

Значаен извор на информации се и студиите публикувани во литературата како и регистрите.

Размена на информации за потенцијален сигнал

Информациите за валидираните сигнали, новите прашања поврзани со безбедноста (Emerging Safety Issues) и исходот на процената на сигналот треба да бидат разменети помеѓу МАЛМЕД и носителите на одобрението.

Носителите на одобрението за пуштање на лекот во промет треба итно да го известат МАЛМЕД за сигнали кои може да имаат влијание врз јавното здравје и врз профилот за корист/ризик на производот, како Emerging Safety Issue, и кога е соодветно тоа треба да вклучи препораки за постапување.

Регулаторно постапување

По утврдувањето на безбедносен сигнал, препораката за постапување може да вклучи барање за:

- итни мерки, вклучително и можност за суспензија на одобрението за ставање на лек во промет и повлекување од промет;
- ажурирање на информациите за лекот преку регулаторна постапка (варијација во SmPC-то или внатрешното упатство на лекот) со додавање на нови индикации, контраиндикации, бришење на постоечки контраиндикации, промена на начинот на дозирање или друго;
- дополнителни испитувања или активности за минимизирање на ризикот;
- спроведување на безбедносно истражување;
- периодични прегледи на сигналот, на пример преку PSUR;
- носителот на одобрението да обезбеди дополнителни информации, на пример со цел да се потврди дали заклучокот е валиден за сите индикации и групи на пациенти.

Комуникации за потврден сигнал

По потврдата на новиот сигнал за лекот, се иницирани активности од носителот на одобрението за ставање на лек во промет или од надлежните органи: обезбедување на информации за безбедноста директно до здравствените работници и/или до пациенти или до јавноста, на пример преку писма или на веб-страницата на компанијата.

Носителот на одобрението не смее да ја проследи информацијата поврзана со безбедноста до здравствениот работник, пациент или до јавноста без прво или симултано известување и одобрение на надлежните органи.

Содржината на проследената информација и временската рамка за нејзината дистрибуција треба да биде прифатена од релевантните надлежни органи.

Примери за комуникација за потврден сигнал:

- Интеракција помеѓу rivaroxaban, apixaban или edoxaban и лекови од групата на селективни серотонин reuptake инхибитори (SSRI) и/или серотонин и норадреналин reuptake инхибитори (SNRI) што резултира со зголемен ризик за крвавење;
- Пулмонарна алвеоларна хеморагија при примена на methotrexate;
- Интеракција со потенцијал да ја намали ефикасноста на levothyroxine и хипотироидизам при примена на ritonavir;
- Аортна аневризма и дисекција при примена на fluoroquinolones, особено во повозрасна популација;
- Зголемен ризик за non-melanoma skin cancer (NMSC) по примена на повисоки кумулативни дози на hydrochlorothiazide (HCTZ).

СЗО периодично изготвува стручно списание со ажурирани информации за потенцијалните безбедносни ризици (слика 8).



Слика 8. Списание на СЗО (<https://www.who.int/publications/b/72893>)

24. ПОДИГНУВАЊЕ НА СВЕСТА КАЈ ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ ЗА ЗНАЧЕЊЕТО НА ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ И НА ДРУГИ СОСТОЈБИ ПОВРЗАНИ СО БЕЗБЕДНОСТА НА ЛЕКОТ

Здравствените работници, носителите на одобрение, одговорните лица за фармаковигиланца своите активности треба да ги насочат кон интензивирање на пријавувањето на несаканите настани од лековите и интегрирање на фармаковигиланцата како составен дел од нивната професионална пракса, односно како дел од нивните рутински активности.

Навремено откривање и пријавување на несакани реакции на лековите

- Вклучувањето на здравствените работници во исклучително важниот процес на непрекинато и редовно следење на безбедноста и ефикасноста на лековите во текот на секојдневната клиничка пракса е нивна морална, професионална и законска обврска.
- Бројот на несакани реакции на лековите и смртните исходи асоцирани со нивната употреба може да се редуцира преку рано откривање на медицинските проблеми асоцирани со употреба на лековите, но и преку едукација на здравствените работници за рационално препишување на лекови.
- Бројни примери укажуваат на важноста на спонтаното пријавување на несакани реакции во добивањето на нови информации за лековите кои веќе се ставени во промет (нова несакана реакција, контраиндикација, дозирање и слично).
- Успехот на овој процес зависи од учеството на здравствените работници во пријавувањето на суспектни несакани реакции, особено кога станува збор за примена на нови лекови.

25. ИНТЕРАКЦИИ НА ЛЕКОВИ И НИВНО ПРИЈАВУВАЊЕ

Истовремената употреба на повеќе лекови (полипрагмазија) е вообичаена пракса во современата фармакотерапија која доведува до зголемен потенцијал за појава на интеракции и несакани реакции на лекови. Затоа е исклучително важно клиничкиот фармаколог да ги познава: механизмите кои доведуваат до појава на интеракции лек-лек, лековите со највисок потенцијал за интеракција, како и групите пациенти кои се посебно подложни на ефекти од интеракција на лековите (Balkanov et al., 2019).

Под терминот *интеракција* на лекови се подразбира промена на фармаколошките и токсиколошките ефекти на лекот како последица на претходна или истовремена употреба на друг лек.

Во модерната медицина практично е невозможно да се избегне препишување на поголем број лекови истовремено на еден болен со повеќе различни дијагнози.

Во амбулантната пракса треба да се има предвид дека покрај лековите кои ги препишува лекарот, болните земаат и поголем број на симптоматски лекови кои во аптеките се издаваат без лекарски рецепт (Kazić & Ostojić, 2009).

Во хоспитални услови бројот на лекови кои болниот ги добива во текот на хоспитализацијата е многу поголем од оној во амбулантната пракса.

Интеракциите не се задолжително несакани. Понекогаш овој феномен може да се искористи во фармакотерапевтски цели. Терапијата може да биде управувана и водена така што ќе се добие посакувана интеракција со цел да се постигне подобар терапевтски ефект, а притоа да се намалат можните несакани реакции.

Класичен пример за посакувана интеракција е истовремената употреба на L-DOPA и карбидопа (инхибитори на екстрацеребрална допакарбоксилаза која овозможува претворање на L-DOPA во допамин, терапевтски активен во третман на Паркинсоновата болест). Овие две активни супстанции влегуваат во состав на комбинирани препарати кои се употребуваат во третман на идиопатска Паркинсонова болест, симптоматски паркинсонизам (интоксикација со јаглерод моноксид или манган) и кај пациенти со Паркинсонова болест или со паркинсонизам кои земаат витамински препарати кои содржат пиридоксин. Карбидопа претставува супстанција која не поминува во централниот нервен систем заради неговата поларна природа и слаба липосолубилност. Ефектот го манифестира само на екстрацеребрално ниво со што се обезбедува во големиот мозок да се дистрибуира поголема количина на L-DOPA која потоа се декарбоксилира во терапевтски активен допамин. На тој начин се постигнува поголем терапевтски ефект со значително помала количина на L-DOPA со што се намалуваат несаканите ефекти (Kazić, 2003).

Гледано од овој аспект, при рационална примена на лековите (интеракција на лекови под контрола на лекар), постојат 2 вида на интеракции:

- синергизам – ако едниот лек го зголемува дејството на другиот или дејствата се собираат;
- антагонизам – ако едниот лек го намалува или поништува дејството на другиот лек.

Интеракциите на лековите побудиле голем интерес тогаш кога статистичките анализи покажале дека тие се главните причинители за појава на несакани реакции на лековите и тоа оние најтешки и фатални.

Генерално, кога станува збор за интеракции, по правило се мисли на несакани интеракции на лековите, оние кои не се под контрола на лекарот и настануваат како непријатно изненадување.

Реалното медицинско значење на интеракциите на лековите е неизвесно затоа што не е лесно да се установи дали несаканото дејство е последица на интеракција или е резултат на неправилна примена на лековите (предозирање или субдозирање).

Лековите поседуваат различен потенцијал за појава на интеракции. Лекови кои најчесто доведуваат до појава на интеракции се: лекови чија токсичност зависи пропорционално од концентрацијата, лекови со брза промена на терапевтскиот одговор во зависност од примената доза, лекови кои се метаболизираат преку црниот дроб каде што може да дојде до заситување на метаболизмот и лекови со голема интериндивидуална варијабилност во терапевтскиот ефект кај различни пациенти (слика 9).



Слика 9. Лекови кои најчесто се вклучени во интеракции и ризикот од појава (Автори)

Пријавувањето на интеракции претставува клучен дел од фармаковигиланцата и овозможува безбедна терапија, заштита на пациентите и континуирано учење од праксата.

Критични лекови

Во интеракциите учествуваат најмалку 2 лека: главен лек и лек „предизвикувач“ на интеракција. Главните лекови припаѓаат на една од двете групи:

- лекови со мала терапевтска ширина чии несакани ефекти настануваат при мало зголемување на дозата;
- лекови кај кои и мала промена на дозата многу го менува терапевтското дејство, а важни се во интеракциите при кои се намалува нивната ефикасност.

Еден или двата услови ги исполнуваат следните групи на лекови: антидијабетици, антиаритмици, антихипертензивни, антиконвулзивни, антикоагуланси, аминогликозиди, цитотоксички лекови, кардиотоници и имуносупресиви.

Во клинички поглед најважни се интеракциите во кои учествуваат лекови од овие групи.

Лекови „предизвикувачи“ на интеракцијата може да се класифицираат во 4 категории:

- лекови кои во висок процент се врзуваат за протеините на плазмата (аспирин, НСАИЛ, сулфонамиди), па може да го потиснат главниот лек и со тоа значително да ја зголемат концентрацијата на слободната фракција;

- лекови кои ја менуваат брзината на метаболизмот на главните лекови:

- ✓ рифампицин и антиконвулзиви (фенобарбитон, фенитоин, карбамазепин) – ги индуцираат ензимите во црниот дроб, го забрзуваат метаболизмот на главните лекови и го намалуваат нивното дејство;

- ✓ алопуринол, циметидин, еритромицин, инхибитори на МАО и метронидазол ги инхибираат ензимите во хепарот, го забавуваат метаболизмот на главните лекови и го зголемуваат нивното дејство и токсичност.

- лекови кои ја намалуваат реналната функција и реналниот клиренс на главните лекови и со тоа ги потенцираат нивните дејства и токсичност (амлодипин и други антагонисти на калциум го намалуваат реналниот клиренс на дигоксин);

- лекови кои дејствуваат со преостанати помалку важни механизми.

Фармацевтски интеракции

Посебно е важно да се прави разлика помеѓу интеракција и инкомпатибилност на лекови. Така, на пример, под поимот инкомпатибилност се подразбира физичка или хемиска промена на лекови која настанува при мешање на лекови или лековити супстанции во постапката на подготовка пред нивна употреба/администрација.

Значи, додека интеракциите се случуваат *in vivo*, во текот на употребата на лекот, инкомпатибилноста настанува *in vitro*, пред самата употреба на лекот. Инкомпатибилноста вообичаено доведува до намалување на терапевтската активност или зголемување на токсичноста на лековите. Потребно е да се нагласи дека сите интеракции не доведуваат до значителни промени на текот на лекувањето.

Имено, клинички значајна интеракција е само онаа интеракција која резултира со неочекувана промена или компликација на состојбата на пациентот.

Значи, фармацевтските интеракции настануваат *in vitro* во растворите за инфузија или во шприцот кога ќе се помешаат. Со најдобра намера болниот да се поштеди од поголем број на инјекции, се подготвуваат „коктели“ од 5-6 видови на лекови (гликоза, електролити, витамини, антибиотици во разни концентрации и различно рН), при што може да настанат многу физички и хемиски промени на лековите. Овие интеракции може и треба да се избегнуваат со почитување на некои принципи:

- да не се додава лек во инфузија, освен во раствор на NaCl или гликоза;
- да се избегнува мешање на лекови во инфузија, освен кога се знае дека тоа е безбедно;
- да се прочита упатството на производителот пред давање на инфузијата;
- кога лекот, сепак, се додава во инфузија, треба добро да се промеша и да се провери да не настанала некоја промена (заматување, талог, промена на боја);
- растворите за инфузија да се подготвуваат непосредно пред употребата;
- да се користат две инфузиони места ако мора да се даваат два лека истовремено, а не е извесно дека се компатибилни.

Фармакокинетски интеракции

Фармакокинетски интеракции се оние кои се јавуваат во текот на процесот со кој лекот се ресорбира, дистрибуира, метаболизира или излучува. Постои значителна интериндивидуална варијабилност во овие процеси и, иако овие интеракции може да се очекуваат, интензитетот и клиничкото значење не може лесно да се предвидат.

Фармакокинетски интеракции во фаза на ресорпција

Појавата на интеракции не е ограничена само на истовремена употреба на два или на повеќе лекови. Тие настануваат и при истовремена примена на извесни видови храна (на пример, никотин, алкохол и друго). Состојките на храната ја забавуваат ресорпцијата на лековите во циркулацијата или ја намалуваат биолошката искористливост на главните лекови создавајќи во цревата нерастворливи комплекси (млеко, антациди, холестирамин).

Кај најголем број од интеракциите кои настануваат на ниво на ресорпција на лекот доаѓа до промена на брзината, но помалку на степенот, т.е. на опсегот на апсорпција. Тоа е причината заради која овие интеракции најчесто не се клинички релевантни и не доведуваат до значителна промена во состојбата на пациентот. За лекови кои се даваат хронично (мултидозен режим), брзината на апсорпција во даден временски интервал не е битна, но важна е вкупната количина на апсорбиран лек (на пример, перорални антикоагуланти...). Сепак, одложената апсорпција некогаш е клинички значајна, особено кога лекот кој стапил во интеракција на ниво на апсорпција има краток полуживот, или кога е исклучително важно да се постигне брзо висока плазматска концентрација (на пример, при администрирање на аналгетици или хипнотици).

Најголемиот број на интеракции во оваа категорија резултираат со намалена, а многу поретко со зголемена апсорпција.

Многу од овие интеракции може да се избегнат доколку лековите се дадат во временски интервал од 2 до 3 часа.

Интеракциите на лековите кои настануваат на ниво на ресорпција на лековите вклучуваат повеќе различни механизми меѓу кои најзначајни се: создавање на хелатни комплекси во гастроинтестиналниот тракт, промени на рН во дигестивниот систем, промени на гастроинтестиналната флора и промени во мотилитетот на гастроинтестиналниот тракт и промени во желудочното празнење.

• Создавање на хелатни комплекси во гастроинтестиналниот тракт

При администрирање на лековите како што се пропранолол, дигоксин, варфарин, трициклични антидепресиви или холестерамин доаѓа до редуцирана апсорпција заради создавање на комплекси во гастроинтестиналниот тракт. При препишување на тетрациклини или кинолони во комбинација со антациди кои содржат калциум, алуминиум и магнезиум/железни соли доаѓа до редуцирана апсорпција заради формирање на нерастворливи хелатни комплекси во гастроинтестиналниот тракт, со што се предизвикува значајно намалување на серумската концентрација на тетрациклините. Исто така, до редуцирана апсорпција заради формирање на хелатни комплекси и сигнификантно редуцирање на биорасположливоста, односно терапевтската неефикасност, може да дојде и при администрирање на бисфосфонати (етидронат) во комбинација со антациди, Са соли (суплементи во третман на остеопороза).

• Промени на рН во гастроинтестиналниот тракт

Апсорпцијата на многу лекови зависи од рН во гастроинтестиналниот тракт која, од своја страна, директно влијае врз степенот на јонизација на лекот (фракцијата од лекот која се наоѓа во липосолубилна, нејонизирана форма). Сепак, алкализирачкиот ефект на антацидите врз гастроинтестиналниот тракт е со преоден карактер, а ефектите од интеракциите може да се намалат ако антацидот и лекот се дадат во интервал од минимум 2 до 3 часа. Интеракциите на лековите со антацидите со клиничка релевантност се тие кои

вклучуваат хелирање со метален јон или формирање на нерастворливи соли при дадена рН. H₂ антагонистите ја инхибираат гастричната продукција на киселина што може да го промени празнењето на желудочната содржина и да го промени процентот на апсорпција. Антацидите, H₂-антагонистите и омепразолот, со намалување на гастричната рН, може значително да ја намалат биорасположливоста на некои лекови како кетоназол и итраконазол, за кој е неопходно кисел рН за оптимална апсорпција. Салицилатите побрзо се ресорбираат на пониски рН-вредности затоа што во таа рН поголем дел од лекот се наоѓа во лесно дифузибилна, нејонизирана и липосолубилна форма и не треба да се применуваат истовремено со антациди кои ја зголемуваат алкалноста.

- Промена на гастроинтестинална флора

Бактериската флора се наоѓа главно во дебелото црево, а помалку е застапена во преостанатиот дел од стомакот и од тенкото црево, па промените во флората не влијаат значително врз лековите кои добро се апсорбираат од тенкото црево. Класичен пример за оваа интеракција е истовремено администрирање на дигоксинот со антибиотици со широк спектар. Кај 10 % од пациентите кои примаат дигоксин значителна количина на лекот се инактивира од интестиналните бактерии и давањето на антибиотиците со широк спектар (еритримичинот) може да доведе до зголемена концентрација на дигоксинот во плазмата. Антибиотиците може да ја спречат интестиналната бактериска хидролиза на конјугати на лекови кои се лачат во жолчката што резултира со намалена реапсорпција на активен лек. На пример, антибиотиците ја намалуваат ентерохепаталната циркулација на етинилестрадиол (перорални контрацептиви) со што се намалува нивото на лекот во циркулацијата и може да доведе до потенцијален терапевтски неуспех.

- Промени на интензитетот на желудочното празнење

Тенките црева се главното место на апсорпција за најголем број лекови кои се даваат перорално заради што брзината на празнење на желудникот е важен фактор кој ја одредува апсорбираната количина на лекот. Имено, лековите кои го забавуваат желудочното празнење ја намалуваат или ја одложуваат брзината со која другите лекови се апсорбираат.

Антихоленергичните лекови, опијатите и трицикличните антидепресиви го намалуваат моталитетот на гастроинтестиналниот тракт и го одложуваат гастричното празнење со што се продолжува времето потребно за постигнување на потребната плазматска концентрација на лекот, а во некои случаи се намалува биорасположливоста на афектираниот лек.

Лековите со антихолинергични ефекти (трициклични антидепресиви, антихистаминици и фенотиазини) влијаат врз брзината на желудочното празнење.

Метоклопрамидот го зголемува гастричното празнење со што ја зголемува апсорпцијата на парацетамолот. Оваа интеракција доведува до посакуван ефект кој се користи во третманот на мигрена. Исто така, метоклопрамидот ја зголемува апсорпцијата на пропранолол, литиум и циклоспорин. Ресорпцијата е намалена од желудникот, но значително е зголемена од тенките црева.

Од друга страна, опиоидите (диаморфин и петидин) силно го инхибираат желудочното празнење со што ја намалуваат брзината на апсорпција на парацетамолот.

Фармакокинетски интеракции во фаза на дистрибуција

Апсорбираната лековита супстанција се распределува до местото на нејзиното дејство така што интеракцијата може да настане и во текот на овој процес. Најголем дел од лековите и нивните метаболити се врзуваат за плазматските протеини.

Главниот механизам на интеракција го претставува намалувањето на степенот на врзување на еден лек за плазматските протеини како резултат на присуството на друг лек кој има поголем афинитет на врзување со плазматските протеини. Овој механизам доведува до зголемување на слободната концентрација на првиот лек во плазмата. Со оглед на тоа дека фармаколошката активност поседува само слободна фракција на лекот, очигледно е дека овој механизам доведува до зголемен терапевтски ефект на првиот лек.

Албуминот е главниот плазматски протеин за кој се врзуваат киселите лекови (на пример, варфарин), а базните лекови (на пример, трицикличните антидепресиви, лидокаин, пропранол) се главно врзани со алфа1 – кисел гликопротеин.

Се смета дека на овој механизам на компетиција за врзувачките места на албуминот се должи потенцирањето на антикоагулантниот ефект на варфаринот кога се дава во комбинација со нестероидни антиинфламаторни лекови.

Лековите, исто така, може да ги истиснат и присутните ендогени супстанции кои нормално се наоѓаат врзани за протеините на плазмата. Така, на пример, сулфонамидите го истиснуваат билирубинот од местото за кое е врзан за албуминот и со тоа може да ја потенцираат неонаталната жолтица кај новороденчето и да доведат до наталожување на овој пигмент во мозокот (појава на т.н. керниктерус).

Слично на ова, антиревматските лекови го истиснуваат кортизолот од врската со транскортинот, на што се должи нивното терапевтско дејство.

Значи, најзначајните интеракции се последица од потиснувањето на главниот лек со мала терапевска ширина кој бил врзан за протеините од плазмата во многу висок процент (> 99 %) и со тоа се зголемува слободната фракција на лекот во плазмата (на пример, орални антикоагуланти, орални антидијабетици, фенитоин).

Фармакокинетски интеракции во фаза на метаболизам

Клинички најважните интеракции се одвиваат на ниво на метаболизмот на лековите. Метаболизам на лекови претставува процес со кој лековите биохемиски се модифицираат (најчесто со помош на специјализирани ензимски системи) со цел да се забрза нивното разградување и да се овозможи нивната елиминација од организмот. Со овој процес липофилните активни компоненти се трансформираат во хидрофилни поларни метаболити кои многу полесно се излачуваат од организмот.

Најважното место на метаболизирање на лекот е црниот дроб, иако се вклучени и други органи (како на пример, бубрезите, белите дробови, гастроинтестиналниот тракт, кожата и плацентата).

Биотрансформација на лек е процес во кој се губи фармаколошката активност затоа што во текот на метаболизмот лекот се претвора во еден или во повеќе неактивни метаболити, концентрацијата на активниот лек опаѓа, а со тоа и неговото дејство завршува. Ваквиот процес во потесна смисла на зборот се нарекува инактивација. Ако се биотрансформираат токсични супстанции, тогаш станува збор за детоксикација. Во исклучителни случаи, при биотрансформација на лек се добива терапевтски активна форма на лек (активација).

Во фаза на метаболизам постојат најмногу можности за интеракција на лековите, бидејќи лековите во најголем број се липофилни супстанции кои се метаболизираат во хепарот, користејќи притоа често исти метаболички патишта (конкурираат за исти групи на изоензими, особено CYP 3A4 и CYP 2C9).

CYP 3A4 сочинува околу 30 % од микрозомалните ензими на хепарот. Во голема мера е присутен во сидот на цревата, па има значајна улога во метаболизмот на првиот премин.

Неспецифичен е и метаболизира околу 50 % од сите лекови на пазарот. Инхибиторите на CYP 3A4 ги потенцираат дејствата на супстратот и предизвикуваат дозозависна токсичност која може да биде со различен интензитет. На пример, терфенабин (неактивен антихистаминик) е прекурсор на активниот метаболит фексофенадин. Кога неговиот метаболизам е инхибиран, зголемените концентрации на терфенабин дејствуваат проаритмиски (го продолжуваат QT интервалот).

CYP 2C9 чини околу 18 % од цитохром P450 во микрозомите на хепарот и има улога во оксидацијата на ендогените лиганди и туѓите молекули (ксенобиотици). Околу 100 лекови се метаболизираат на CYP 2C9, вклучувајќи лекови со мала терапевска ширина (варфарин) и други лекови како аценокумарол, лосартан, глибенкламид, глимепирид, НСАИЛ.

Фармакокинетски интеракции во фаза на елиминација

Најголем број на интеракции кои се должат на промена во елиминацијата и/или екскрецијата се јавуваат на ниво на бубрези. Релативно мал број на лекови се доволно хидросолубилни за да може да се елиминираат преку бубрезите без претходно да се метаболизираат во црниот дроб. Елиминацијата на лековите преку бубрезите се одвива преку процесите на гломеруларна филтрација, тубуларна реапсорпција и тубуларна секреција. Во таа смисла, промените во брзината на гломеруларната филтрација и/или тубуларната секреција и промените во pH на мочта може да ја променат елиминацијата на одредени лекови.

Класичен пример за интеракции кои настануваат во процесот на елиминација, а се должат на промена на pH на мочта, се аминокликозидните антибиотици.

Дејството на аминокликозидите значително се подобрува во алкална урина. На пример, антимикробното дејство на гентамицинот е 80 пати посилено во алкална отколку во кисела урина, а на стрептомицинот дури и до 500 пати.

Спротивно на ова, дејството на тетрациклините, налидиксната киселина и хексаметилентетраминот е значително посилено во кисела отколку во алкална урина.

Намерно менување на pH на мочта се врши со големи дози на витамин C (закиселување), или со натриум хидрогенкарбонат (алкализација).

Некои од интеракциите кои настануваат во процесот на елиминација се објаснуваат со механизмот на конкуренција. Лекови кои употребуваат ист транспортен систем во бубрежните тубули може да се натпреваруваат едни со други за екскреција. Некои лекови значително ја менуваат брзината на елиминација на другите лекови кои се излучуваат со активна тубуларна секреција.

На пример, пробенецидот го инхибира излучувањето на пеницилинот и цефалоспоринот од бубрезите со што концентрацијата на овие антибиотици во крвта може да се зголеми за 30 % во однос на нивната употреба без пробенецид. Ова е особено важно за цефалоспорините кои се скапи лекови, па нивното комбинирање со пробенецидот е многу полезно.

Интерференцијата на ниво на бубрежна екскреција е механизам со кој се објаснуваат интеракции на дигоксин и литиум со други лекови. Истовремената употреба на квинидин, амјодарон, дилтиаземи и верапамил може да доведе до значително зголемување на серумските концентрации на дигоксин како последица на инхибиција на неговиот ренален и неренален клиренс.

Пероралните диуретици го смалуваат бубрежниот клиренс на литиум за околу 25 %. Ова наложува да се смали и терапевтската доза на литиум при истовремена примена со овие диуретици со цел да се спречат силните токсични ефекти на литиумот.

Исто така, инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим и нестероидните антиинфламаторни лекови може да ја потенцираат токсичноста на литиумот.

Преостанати примери на фармакокинетички интеракции во фаза на елиминација каде лековите си конкурираат едни на други за процесите на активен транспорт или секреција во тубулите се:

- диуретиците на Хенлеовата петелка (фуросемид и буметанид) ја зголемуваат токсичноста на аминогликозидите;
- хинидин и нифедипин ја зголемуваат токсичноста на дигоксин;
- тиазидните диуретици ја зголемуваат токсичноста на литиум;

Фармакодинамски интеракции

Како фармакодинамски се сметаат оние интеракции кога ефектите на еден лек се менуваат како последица на присуство на друг лек на местото на неговото дејствување.

Во некои случаи овој тип на интеракција е последица од директно дејство на рецепторот, но многу почесто механизмот е многу посложен и е комбинација од промена на рецепторниот ефект и промена на биохемиските и физиолошките механизми. Интеракциите од овој тип потешко се класифицираат отколку интеракциите кои се предизвикани со промена на фармакокинетиката на лекот.

Интеракциите настануваат на местото на дејство (директни) или на две различни места (индиректни). Во групата на директни интеракции вообичаено се вбројуваат: антагонистички интеракции, адитивни или синергистички интеракции, интеракции како резултат на промена на транспортниот механизам на лековите и интеракции предизвикани од нарушување на електролитниот баланс.

Директни интеракции

Антагонистичкиот ефект е очекувана интеракција при истовремено администрирање на два лека, од кои едниот лек е антагонист за одреден рецептор, а другиот лек агонист за истиот рецептор. На пример, бронходилататорната активност на салбутамолот, селективен бета₂-адренергичен агонист, е антагонизирана од страна на бета-адренергичен антагонист.

Адитивни или синергистички интеракции се јавуваат кога два лека кои имаат сличен фармаколошки ефект се даваат истовремено, а нивниот ефект може да е адитивен. Заедничкиот терапевтски ефект на синергистите е најчесто еднаков на збирот на нивните поединечни ефекти.

Интеракции како резултат на промена на транспортниот механизам на лековите – трицикличните антидепресиви и неколку други лекови како фенотиазините, бутирофеноните и симпатомиметиците (ефедрин, тирамин или амфетамин) го блокираат транспортниот систем локализиран во клеточната мембрана, и така компетитивно го спречуваат ефектот на адренергичните невронски блокатори (гванетидинот, бетанидинот и дебризоквинот) на норадреналин-концентрирачката страна.

Интеракции предизвикани со нарушување на електролитен баланс – лековите кои ја намалуваат плазматската концентрацијата на калиум го менуваат терапевтскиот ефект на кардиотониците (дигоксин) и на некои антиаритмици. Имено, во услови на хипокалемија се зголемува ризикот за појава на кардиотоксичност. Исто така, хипокалемијата го зголемува ризикот од вентрикуларна аритмија при употреба на антиаритмици (прокаинамид, хинидин и амјодарон).

Примери за директни интеракции

- АКЕ инхибитори и спиронолактон – го намалуваат излучувањето на калиум и доведуваат до хиперкалиемија која може да биде причина за аритмија, AV блок и застој на срцето;
- бета блокатори и верапамил може да предизвикаат декомпензација на срцето;
- бета блокаторите го намалуваат бронходилататорното дејство на бета 2 агонистот салбутамол;
- НСАИЛ ја намалуваат елиминацијата на вода и електролити (се зголемува волуменот на крв) и ја намалуваат ефективностa на сите АКЕ инхибитори.

Индириектни интеракции

Пример за индириектни фармакодинамски интеракции со клиничко значење е употребата на неселективни бета-адренергични антагонисти кај пациенти кои користат инсулин или орални хипогликемици при што може да дојде до хипогликемија.

На пример, пропранололот, неселективен бета-адренергичен антагонист, ги блокира бета-1 рецепторите со што го оневозможува процесот на липолиза и појава на слободни масни киселини во крвта, а со блокирањето на бета-2 рецепторите ја забавува гликогенолизата во срцето и во скелетните мускули. Со дејството на адренергичните бета агонисти се зголемува ослободувањето на инсулинот од панкреасот. Овој ефект се блокира со дејството на пропранололот. Од друга страна, кардиоселективните (селективните бета-1-адренергични антагонисти) генерално не го пројавуваат тој ефект.

Друг пример: измената на составот на крвната плазма и екстрацелуларната течност настаната под влијание на диуретици (хипокалемија) ја менува осетливоста на мембраната на клетките на миокардот и ја намалува ефикасноста на антиаритмиците од прва група.

26. КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНИ ИНТЕРАКЦИИ

Клинички значајни интеракции во кардиологијата (Rang et al., 2011)

Ризикот од интеракции е голем кај кардиолошките болни. Причини за тоа се:

- болестите се хронични и бараат долготрајна и доживотна терапија;
- болните се на средна возраст или постари лица и носат повеќе од една кардиоваскуларна дијагноза поради што политерапијата е неизбежна;
- лекови има сè повеќе, нивната тераписка ширина е често многу мала.

АКЕ инхибитори, антагонисти на AT1 рецепторите, антагонисти на калциум, антиаритмици, орални антикоагуланси, бета блокатори, диуретици, статини се најчесто препишуваните лекови во кардиологијата (European Society of Cardiology, 2011).

АКЕ инхибитори и антагонисти на AT1 рецепторите се лекови со малку несакани реакции и релативно мал потенцијал за стапување во интеракции. Ако дојде до интеракција, обично тие не се многу ризични (освен хипотензија и хиперкалемија). Клинички значајните интеракции на АКЕ инхибитори и антагонисти на AT1 рецепторите со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 7.

Клинички значајните интеракции на антагонисти на калциум со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 8.

Клинички значајните интеракции на антиаритмици со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 9 (интеракции на амиодарон) и табела 10 (интеракции на пропафенон).

Клинички значајните интеракции на орални антикоагуланси со други лекови

(„предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 11.

Клинички значајните интеракции на бета блокатори со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 12.

Клинички значајните интеракции на диуретици со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 13.

Клинички значајните интеракции на статини со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 14.

Табела 7. Клинички значајни интеракции на АКЕ инхибитори и антагонисти на АТ1 рецепторите со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на АКЕ инхибитори и антагонисти на АТ1 рецепторите	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
антагонисти на калциум, бета блокатори, диуретици, нитрати	зголемено антихипертензивно дејство и хипотензија
диуретици кои штедат калиум, хепарин	хиперкалемија
кардиотоници	зголемена концентрација на дигоксин (каптоприл, телмисартан)
анксиолитици, антидепресиви, антипсихотици, алкохол	зголемено антихипертензивно дејство и хипотензија
орални контрацептиви, кортикостероиди, НСАИЛ	послабо антихипертензивно дејство

Табела 8. Клинички значајни интеракции на антагонисти на калциум со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на антагонисти на калциум	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
АКЕ инхибитори и антагонисти на АТ1 рецептори, алфа блокатори, хинидин	хипотензија
бета блокатори	хипотензија брадикардија и AV блок (дилтиазем и верапамил)
кардиотоници (дигоксин)	забавена елиминација и зголемена токсичност на дигоксинот
диуретици	зголемено антихипертензивно дејство
анксиолитици	инхибиција на метаболизмот на мидазолам
антидепресиви, антипсихотици, алкохол	хипотензија
сок од цитрон	засилено антихипертензивно дејство
теофилин	засилено дејство на теофилин

Табела 9. Клинички значајни интеракции на антиаритмици (амиодарон) со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на антиаритмици (АМИОДАРОН):	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
антиаритмици од други групи	собирање на дејството – ризик од вентрикуларни аритмии
бета блокатори и антагонисти на калциум	брадикардија и AV блок (дилтиазем и верапамил)
кардиотоници (дигоксин)	забавена елиминација и зголемена токсичност на дигоксинот (да се дава пола доза на дигоксин)
диуретици	кардиотоксичност ако се развие хипокалемија
антибиотици (сулфаметоксазол), трициклични антидепресиви, антиретровирусни лекови, антипсихотици	вентрикуларни аритмии (ДА НЕ СЕ ДАВААТ ИСТОВРЕМЕНО)

Табела 10. Клинички значајни интеракции на антиаритмици (пропафенон) со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на антиаритмици (ПРОПАФЕНОН):	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
антиаритмици од други групи	зголемена депресија на контрактилноста
бета блокатори	зголемено дејство на метопролол и пропранолол
кардиотоници (дигоксин)	забавена елиминација и зголемена токсичност на дигоксинот (да се дава пола доза на дигоксин)
теофиллин	зголемено дејство на теофилинот и токсичност
антиаритмици (хинидин), антидепресиви, антиретровирусни лекови (ритонавир), антихистаминици (терфенадин)	вентрикуларни аритмии (ДА НЕ СЕ ДАВААТ ИСТОВРЕМЕНО)

Табела 11. Клинички значајни интеракции на орални антикоагуланси со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ:	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
амиодарон и пропафенон	засилена коагулација и ризик од крвавења
аспирин и клопидогрел	засилена коагулација и ризик од крвавења
хиполипдемици	засилена коагулација и ризик од крвавења
антибиотици кои во висок процент се врзуваат за протеините во плазмата (цефалоспорици, еритромицин, метронидазол, ципрофлоксацин и котримоксазол)	засилена коагулација и ризик од крвавења
хормонски контрацептиви, витамин К, храна (зеленчук и салати)	намален антикоагулациски ефект

Табела 12. Клинички значајни интеракции на бета блокатори со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на БЕТА БЛОКАТОРИ:	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
АКЕ инхибитори, антагонисти на АТ1 рецептори	зголемено антихипертензивно дејство
антагонисти на калциум (дилтиазем) антиаритмици (амиодарон)	брадикардија и АВ блок
антиаритмици (верапамил)	депресија на контрактилност и хипотензија
антиаритмици (соталол)	вентрикуларни аритмии (ДА НЕ СЕ ДАВААТ ИСТОВРЕМЕНО)
диуретици	вентрикуларна аритмија (соталол + хипокалемија)
адреналин	опасна хипертензија
трициклични антидепресиви	вентрикуларни аритмии (ДА НЕ СЕ ДАВААТ ИСТОВРЕМЕНО)
орални антидијабетици	зголемена хипогликемија
НСАИЛ	антагонизам на антихипертензивното дејство

Табела 13. Клинички значајни интеракции на диуретици со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на ДИУРЕТИЦИ:	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
АКЕ инхибитори, антагонисти на АТ1 рецептори	хипотензија и хиперкалемија
антагонисти на калциум	засилено антихипертензивно дејство
антиаритмици (амиодарон и пропафенон)	забавена елиминација и зголемена токсичност на дигоксин
бета блокатори	брадикардија и AV блок
антибиотици (аминогликозиди)	потенцирање на ототоксичност
антибиотици (цефалоспорини)	потенцирање на нефротоксичност (диуретици на Хенлеова петелка)
хормонски контрацептиви, кортикостероиди	антагонизам на диуреза
НСАИЛ	зголемен ризик од нефротоксичност

Табела 14. Клинички значајни интеракции на орални антикоагуланси со други лекови (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на СТАТИНИ:	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
орални антикоагуланси	засилени антикоагулантни дејства
дигоксин	забавена елиминација (аторвастатин)
хиполипемии (гемфиброзил и езетимиб)	ризикот од миелопатија се сумира
сок од лимон	зголемен ризик од миелопатија (ризикот од миелопатија го зголемуваат лековите кои го инхибираат ензимот CYP 3A4)
антибиотици (макролиди: кларитромицин, еритромицин)	
антигабични лекови	
циклоспорин	

Клинички значајни интеракции на нестероидни антиинфламаторни лекови

НСАИЛ се лекови кои најмногу се препишуваат како аналгетици и антиревматици. Имаат широк распон на несакани реакции, мала терапевска ширина и голем потенцијал за интеракции со други лекови за што се одговорни 3 нивни особини:

- се врзуваат за протеините на плазмата во висок процент;
- ретенција на вода и соли која води до хиперволемија и оптоварување на срцето;
- инхибиција на синтеза на простагландини, вклучувајќи го и вазодилататорниот простаглицлин (PGI₂), поради што се намалуваат антихипертензивните дејства на повеќе групи на лекови.

Клинички значајните интеракции на НСАИЛ со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција се дадени во табела 15.

Табела 15. Клинички значајни интеракции на НСАИЛ со други лекови
(Balkanov et al., 2019)

Интеракции на НСАИЛ:	
„предизвикувач“ на интеракција	последица
Антихипертензиви (АКЕ инхибитори, антагонисти на AT ₁ рецептори, антагонисти на калциум, бета блокатори)	намалено антихипертензивно дејство
антикоагуланси	зголемен ризик од крвавења во ГИТ
антитромботици	зголемен ризик од крвавења во ГИТ
кортикостероиди	зголемен ризик од крвавења во ГИТ
циклоспорин	зголемена нефротоксичност на циклоспоринот
диуретици	зголемен ризик од нефротоксичност на НСАИЛ, намалено диуретско дејство

Клинички значајни интеракции на преостанати лекови

Преостанати лекови кои најчесто се препишуваат во пракса се: антидијабетици, антибиотици и антимиотици.

Во табела 16 се прикажани клинички значајните интеракции на антидијабетици со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција.

Во табела 17-а и 17-б се прикажани клинички значајните интеракции на антибиотиците со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција.

Во табела 18 се прикажани клинички значајните интеракции на антимиотици со други лекови („предизвикувачи“ на интеракцијата) и последиците од таа интеракција.

Табела 16. Клинички значајни интеракции на антидијабетици (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на АНТИДИЈАБЕТИЦИ:		
антидијабетик	„предизвикувач“ на интеракција	последица
инсулин	АКЕ инхибитори, антидепресиви, бета блокатори	хипогликемија
глибенкламид	антибиотици: ципрофлоксацин, норфлоксацин	хипогликемија
глимепирид	флуоксетин	хипогликемија
метформин	антидепресиви (инхибитори на МАО)	хипогликемија
метформин	алкохол	лактиска ацидоза
пиоглитазон	метронидазол	хипогликемија
Сулфонилуреа	алкохол, анаболици, антибиотици, НСАИЛ, антидепресиви (инхибитори на МАО)	хипогликемија
Сулфонилуреа	естрогени, фенитиазини, кортикостероиди	хипогликемија

Табела 17-а. Клинички значајни интеракции на антибиотици (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на АНТИБИОТИЦИ:		
антибиотик	„предизвикувач“ на интеракција	последица
аминогликозиди	амфотерицин и цефалоспорин	ризик од нефротоксичност
	ванкомицин и теикопланин	ризик од ото и нефротоксичност
	бисфосфонати	ризик од хипокалцемија
	циклоспорини	ризик од нефротоксичност
	диуретици на Хенлеова петелка	ризик од ототоксичност
	мускулни релаксанти	парализа на мускули
	неостигмин и пиридостигмин	антагонизам
	такролимус	ризик од нефротоксичност
цефалоспорини	алкохол	дисулфирамска реакција
	аминогликозиди	ризик од нефротоксичност
	антациди	ресорпција на цефалоспорини
	орални антикоагуланти	ризик од крвавења
флуорокинолони	антихистаминици	ризик од вентрикуларни аритмии
	циклоспорин	ризик од нефротоксичност
	НСАИЛ	ризик од конвулзија
	теофилин	ризик од конвулзија

Табела 17-б. Клинички значајни интеракции на антибиотици (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на АНТИБИОТИЦИ:		
сулфонамиди (котримоксазол)	амиодарон	ризик од вентрикуларни аритмии
	циклоспорин	ризик од нефротоксичност
	клозапин	ризик од агранулоцитоза
	орални антикоагуланси	ризик од крвавења
тетрациклини	орални антикоагуланси	ризик од крвавења
	железо	намалена ресорпција
	метотрексат	ризик од токсичност на метотрексат
ванкомицин	аминогликозиди и диуретици на Хенлеова петелка	ризик од ото и нефротоксичност

Табела 18. Клинички значајни интеракции на антимикотици (Balkanov et al., 2019)

Интеракции на АНТИМИКОТИЦИ:		
антибиотик	„предизвикувач“ на интеракција	последица
имидазоли и триазоли	антихистаминици	ризик од вентрикуларни аритмии
	антипсихотици	ризик од вентрикуларни аритмии
	бензодиазепини	зголемена седација
	инхибитори на PDE5 (силденафил)	хипотензија
	клопидогрел	ризик од крвавења
	кортикостероиди	Кушингов синдром
	статици (аторвастатин)	ризик од миопатија
	теофилин	токсичност на теофилин

27. ПРИЈАВУВАЊЕ НА УПОТРЕБА НА ЛЕК НАДВОР ОД ИНДИКАЦИОНО ПОДРАЧЈЕ (OFF-LABEL USE)

Станува збор за употреба на одобрени лекови од страна на здравствени работници за третман на пациенти на начин што не е во согласност со одобрението за ставање на лек во промет и збирниот извештај на особините на лекот (SmPC).

Здравствените работници препишуваат моментално достапни и одобрени лекови за индикации што немаат добиено регулаторно одобрување. На слика 10 се дадени информации за off-label употребата на лековите и листа на лекови кои денес се употребуваат надвор од одобреното индикационо подрачје.

Употреба на лек надвор од индикационо подрачје (Off-label use)	
АРГУМЕНТИ „ЗА“ OFF-LABEL	АРГУМЕНТИ „ПРОТИВ“ OFF-LABEL
Ран пристап до потенцијално корисни лекови/може да станат стандардна терапија	Зголемен ризик за несакани настани
Индивидуализиран пристап	Најлесен начин на фармацевтската индустрија да го надмине процесот на одобрување и да го продолжи маркетингот на лекот
Единствен избор во палијативна грижа/ретки болести	Несигурност
Педијатрија, геријатрија, акушерство/бременост	Зголемени здравствени трошоци

Слика 10. Употреба на лек надвор од индикационо подрачје (Автори)

Типови на off-label употреба

Според доза

Лековите се даваат во дози различни од тие што се наведени во одобрените информации за лекот SmPC/PIL како, на пример, примена на калциферол во дози повисоки од препорачаните за остеопороза или при COVID-19 инфекција.

Според возраст

Препишување на лекот на популации различни од одобрените возрастни граници како, на пример, лекот Valaciclovir кој се применува кај деца под 12 години, без воспоставена ефикасност и безбедност во таа популација.

Според индикација

Лековите се користат за индикации различни од тие што се наведени во информациите за лековите SmPC/PIL. Следните лекови се пример за употреба на лековите за индикација која не е одобрена од регулаторното тело: клонидин како аналгетик, рисперидон за аутизам, азитромицин за COVID-19, идометацин за нефрогенски дијабетис инсипидус.

Според начин на администрација – модификација на регистрираните лекови

Лекови што се администрираат на неодобрен начин. Во праксата има случаи кога се спремаат приправки на суспензии од капсули или таблети. Инјекција тобрамицин се користи како инхалација кај пациенти со цистична фиброза и др.

Лекарите имаат одговорност да ја оправдаат off-label употребата и да го документираат тоа. Пријавувањето на off-label употреба на лекови е важно поради неколку причини кои се однесуваат на безбедноста на пациентите, ефикасноста на терапијата и континуираното следење на лековите по нивното одобрување:

- Off-label употребата често не е доволно истражена во клинички испитувања;
- Пријавувањето овозможува да се идентификуваат нови или неочекувани несакани реакции;
- Пријавувањето е важно за проценка на ризикот и користа во реални услови;
- Информациите за off-label употреба им помагаат на регулаторните тела да донесат одлуки кои се засноваат на докази;
- Честата off-label употреба за одредена индикација може да послужи како основа за нови клинички студии;
- Може да доведе до официјално одобрување на лекот за таа индикација во иднина;
- Пријавувањето овозможува транспарентност и заштита, како на лекарот така и на пациентот;
- Собраните податоци може да влијаат врз ажурирање на клинички протоколи и национални упатства.

28. ПРИЈАВУВАЊЕ НА ЗЛОУПОТРЕБА И ПОГРЕШНА УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ

Терминологија

Предозирање претставува администрација на количина на лек при еднакратна администрација или кумулативно што е над максималната препорачана доза во согласност со одобрените информации за лекот од збирниот извештај или во внатрешното упатство.

Злоупотреба на лек е постојана или спорадична, намерна примена на лек што е проследено со штетни физички и физиолошки ефекти според Европската легислатива (DIR 2001/83/EC).

Погрешна употреба на лек е состојба кога лекот намерно и несоодветно не се применува во согласност со одобрението за пуштање во промет.

Погрешна употреба на лек за нелегални цели е примена со дополнителна конотација на намера за погрешна употреба на лекот за да се предизвика ефект врз друг човек. Тука е вклучена: продажба на лековите на други луѓе, за рекреативна примена/уживање.

Злоупотреба на лековите опфаќа и земање на лек без рецепт доколку тој се издава само на рецепт и доколку лекот се применува за друга намена различна од препишаната (намерна примена за промена на расположение).

Злоупотребата на лекови се остварува преку:

- обезбедување на рецепт од еден здравствен работник-препишувач (лекар/стоматолог);
- обезбедување на рецепт од повеќе од еден здравствен работник (познато под терминот дуплирање на лекарска услуга);
- измама при препишување;
- нарачување на лекови преку интернет;
- обезбедување на лекови по нелегални патишта;
- обезбедување на лекови од семејството или од пријатели што регуларно имаат препишан лек;
- лажни рецепти од препишувачи.

Злоупотребата на лековите кои се издаваат на рецепт е најголема во популацијата на возраст од 18 до 25 години. 5.9 % од младите ги применуваат лековите на рецепт за немедицинска примена во период од најмалку еден месец. Најчесто предмет на злоупотреба се опиоиди/ стимуланти/ депресанти/ халуциногени лекови.

Злоупотребата на лековите резултира со:

- Физички и психофизички промени;
- Зависност – лекот може да предизвика зависност, како и чекори за да се надмине зависноста;
- Симптоми по прекин со терапија.

Знаци за предупредување кои се асоцирани со погрешна употреба или со злоупотреба на лековите

Брзи промени во расположението, како иритабилност, негативно однесување, променет карактер:

- ▶ Екстремни промени во однесувањето;
- ▶ Тромавост, несмасност и заборавеност;
- ▶ Проблеми асоцирани со одговорно однесување, избегнување на контакт со очи;
- ▶ Промени во апетитот;
- ▶ Непримерно однесување.

Злоупотребата на лекови претставува сериозен јавно-здравствен проблем кој води до зависност, оштетување на здравјето, па дури и до смртни случаи. Поради тоа, пријавувањето на вакви случаи е клучно за навремена реакција и спречување на понатамошна штета.

- Пријавата овозможува рано откривање на злоупотреба, особено на лекови со психоактивно дејство (како опиоиди, бензодиазепини, стимуланси).
- Се спречуваат предозирања, појава на зависност и компликации кај други пациенти.
- Регулаторна контрола и заострување на мерки преку ограничување на начинот на издавање (само со рецепт, под строг надзор) и следење на дистрибутивниот синџир за сомнителна активност.

29. ПРИЈАВУВАЊЕ НА УПОТРЕБА НА ЛЕК ВО БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Кога лекот се става во употреба, информациите за неговата употреба за време на бременоста и доењето се ретки и претежно се ограничени само на студии на животни. Клиничките испитувања не вклучуваат бремени жени.

Недостатокот на информации може негативно да влијае врз оптималниот третман на бремените жени и доилките, а воедно одредени болести претставуваат ризик за здравјето на мајките или на фетусот, без соодветно лекување. Освен тоа, доењето може да биде прекинато поради одредена болест кај мајката каде постои неизбежна потреба од соодветен третман.

Заради тоа, следењето на експозицијата на лекови за време на бременост во постмаркетиншкиот период е неопходна.

Спонтаното пријавување на несакани реакции од употреба на лекови во бременоста е секако вреден извор при генерирање хипотези и идентификување на високо тератогени лекови.

Потребно е да се соберат информации за сите лекови што ги земаат бремените жени со цел да се оптимизира знаењето за какви било потенцијални тератогени или ембриотоксични, односно фетотоксични ефекти на лековите и дозите и концентрациите на кои ваквите ефекти ќе се развијат.

Безбедноста на над 50 % од лековите е сè уште непозната како за мајката така и за фетусот.

Категории на лекови за употреба во текот на бременост

- КАТЕГОРИЈА А – *безбедни лекови за употреба во бременост*

Соодветни, добро контролирани студии кај бремени жени не потврдиле зголемен ризик на фетални абнормалности.

Пример: MgSO₄, levothyroxine, витамини.

- КАТЕГОРИЈА Б – *нема докази за ризик кај луѓето*

Анималните студии не потврдуваат оштетувања на фетусот. Сепак, нема спроведени соодветни и контролирани студии кај бремени жени или анималните студии покажале несакан ефект, но соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени што не потврдиле ризик кај фетусот.

Примери: amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, Cefotaxime, methyl dopa, metronidazole, erythromycin, paracetamol.

- КАТЕГОРИЈА С – *ризикот не може да биде исклучен*

Анималните студии имаат потврдено несакани ефекти и нема соодветни добро контролирани студии кај популација на бремени жени или нема анимални студии што се спроведени и нема соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени.

Пример: diclofenac, rifampicin, fluoroquinolones, glyburide бета блокатори и блокатори на калциумови канали, morphine, codeine, atropine, гликокортикоиди, адреналин, тиопентан, бупивакаин.

- **КАТЕГОРИЈА D – позитивни докази за ризик кај луѓето**

Има докази за ризик кај фетусот кај луѓето, соодветно спроведени, добро контролирани кај бремени жени, но потенцијалната корист од употребата на лекот може да е прифатлива и покрај потенцијалните ризици.

Примери: тетрациклини, АКЕ–инхибитори, aspirin, phenytoin, carbamazepine, valproate, lorazepam, metronidazole или тиум, азатиопурин MgSO₄ инјекции.

- **КАТЕГОРИЈА X – контраиндицирани за употреба во бременост**

Добро контролирани, соодветни студии кај животните или луѓето покажуваат фетални абнормалности и потенцијалниот ризик значително ја надминува користа од примената на лекот.

Примери: естрогени, isotrtioin, ergometin, Quinine (прв триместар), орални контрацептиви, талидомид, мисопростол.

Употребата на лековите во текот на бременоста и лактацијата бара специјална претпазливост, бидејќи и мајката и детето се директно афектирани од лекот, но примената на лековите е неопходна како за акутни состојби, така и за хронични заболувања.

- Лековите што се применуваат во текот на првиот триместар на бременоста може да предизвикаат конгенитални малформации и ова е периодот на најголем ризик (период од трета до дванаесетта недела од бременоста).

- Лековите што се применуваат во текот на вториот и третиот триместар на бременоста може да влијаат врз растот и функционалниот развој на фетусот или може да имаат токсичен ефект врз феталното ткиво.

Ограничените информации/податоци за употреба на лекови за време на бременост и доење ја наметнуваат потребата од спроведување на дополнителна законска рамка со цел да се добие безбеден третман со лекови кај оваа специјална популација, со позитивен однос корист-ризик за мајката и за нероденото дете.

30. ПРИЈАВУВАЊЕ НА СОСТОЈБИ КОИ МОЖЕ, НО НЕ МОРА ДА БИДАТ ПОВРЗАНИ СО НЕСАКАН НАСТАН ОД ЛЕКОВИ И ПРОБЛЕМИ СО КВАЛИТЕТ НА ПРОИЗВОД

Проблеми со фармацевтскиот производ кои се асоцирани со идентитетот, квалитетот, чистотата, рокот на употреба, ефективността или ракувањето откако тој е пуштен во промет треба да бидат пријавени до производителот и регулаторното тело, како на пример:

- Помал број на таблети во блистер;
- Варијација во големината/обликот на лек /пакување;
- Невообичаен изглед на таблетите, ампулите;
- Туѓо тело во вијалата;
- Оштетен затворац/оштетено пенкало;
- Проблеми со реконституција на лекот;
- Промена на боја на растворот;
- Отсуство на означување;
- Отсуство на дата на рок на употреба/ Променет рок на употреба;
- Отсуство на компонента;
- Оштетена компонента;
- Трансдермален фластер кој нема соодветна адхезивност во пропишаниот период.

Друга важна информација поврзана со безбедноста на лековите е бројот на серијата. Броевите на серијата се од примарно значење за одредување на поврзаноста на одреден лек и прашања кои се однесуваат на безбедноста на лекот. Понекогаш може да биде засегнат квалитетот само на одредена поединечна серија.

Овој број е единствениот кој може да обезбеди информации за следливост на специфични производни серии:

- Да се направи контрола на квалитет;
- Да се следи рок на употреба;
- Да се преземат соодветни мерки за безбедност – како што е повлекување на серија од промет.

Секогаш треба да се пријави доколку се забележи некаква неправилност во однос на серијата, преправени броеви, прелепувања, несоодветна налепница.

БИОЛОШКИ ЛЕКОВИ, ЛАДЕН СИНЦИР И СТАБИЛНОСТ

Благодарейќи на напредокот на молекуларната биологија, генетиката и биотехнологијата и континуираното вложување на фармацевтската индустрија во развој на нови иновативни терапии, секоја година сè поголем е бројот на заболувања на кои целосно им се менува текот и исходот со помош на биолошките лекови. Од друга страна, завршувањето на патентната заштита на некои оригинални биолошки лекови уште повеќе придонесува за зголемување на бројот и на одобрени биолошки слични лекови (биосимилари).

Светските трендови на лекување во целост се практикуваат и во нашата земја, па на пазарот имаме голем број биолошки лекови. Сите вакцини се биолошки лекови, потоа инсулините, како на пример:

- TOUJEO SoloStar (insulin glargine) на производителот SANOFI-AVENTIS;
- HUMALOG KwickPen (insulin lispro) на производителот Lilly France S.A. за терапија на возрасни и деца со дијабетес мелитус.

Во категоријата на биолошки лекови спаѓа и добро познатиот:

- OZEMPIC (semaglutide) на производителот Novo Nordisk за третман на возрасни пациенти со неконтролиран дијабетес мелитус тип 2.

Биолошки лекови се и:

- HUMIRA (adalimumab) на производителот AbbVie Biotechnology GmbH за третман на ревматоиден артрит, хронична лимфоцитна леукемија;
- GENOTROPIN (somatropin) на производителот Pfizer кај деца при нарушување на растот поради недоволна секреција на хормон на раст;
- HEMLIBRA (emicizumab) на производителот F.Hoffmann-La Roche Ltd., за рутинска профилакса на крвање кај лица со хемофилија А;
- TIVICAY (dolutegravir) на производителот Glaxo Wellcome S.A. за третман на лица инфицирани со ХИВ;
- GILENYA (fingolimod) на производителот NOVARTIS Pharma за третман на возрасни пациенти со високо активна релапсна ремитентна мултипла склероза.

Интензивниот раст на ова поле неминовно води и кон раст на сите аспекти поврзани со овие лекови, особено во делот на следење на несаканите реакции и безбедносниот профил на лекот.

Сите лекови имаат потенцијал да предизвикаат несакани реакции. Следењето на биолошките лекови е посебен предизвик.

Тие имаат посебни карактеристики и поради својата биолошка природа и комплексната структура, бараат индивидуално следење. Биолошките лекови покажуваат специфичности

и во поглед на дистрибуцијата и чувањето на лекот кои може значително да влијаат врз неговиот квалитет. Затоа е потребна идентификација на секој поединечен лек со производниот сериски број.

Со оглед на комплексноста на биотерапевтските лекови и нивниот уникатен процес на производство, потребен е цврст и детален систем за фармаковигиланца за да се осигура квалитетот и безбедноста на лекот.

Која е улогата на лекарите?

Лекарите имаат главна улога во препишувањето на биолошката терапија. Тие го следат пациентот во текот на употребата на оваа терапија и директно комуницираат со нив. Лекарите имаат стручност и знаење за диференцирање симптом на болест од несакана реакција.

Употребата на биолошката терапија наметнува задолжителна потреба од следење на безбедносниот профил на лекот од страна на лекарот, пријавување на сомнеж за појава на несакана реакција и активна вклученост во реализација на мерките за минимизирање на ризикот.

За таа цел од особена важност е да се запознаат и едуцираат лекарите со сетот на активности и мерки поврзани со постапките на фармаковигиланцата и минимизирање на ризик.

Неопходно е зголемување на свесноста за појава на рани знаци и симптоми на одредена несакана реакција и давање на информација за она што треба да биде преземено доколку се појави некој симптом или знак. Кадарот кој е едуциран и свесен за безбедносните ризици и за спречувањето на грешки има големо влијание и важност за безбедноста на пациентите со цел за заштита и добро управување со јавното здравје.

Освен тоа, непридржувањето кон процесите и стандардите за одржување на ладен синџир при производство и дистрибуција на биолошките лекови може да влијае врз нивната стабилност и квалитет, што може да доведе до промена во имуногеноста или до контаминација. Отстапувањата може да влијаат врз изолирани серии. Овие состојби неопходно е да се пријават до МАЛМЕД за понатамошно соодветно постапување.

31. МЕДИЦИНСКА ГРЕШКА

Медицинските грешки се ненамерни грешки при препишувањето, издавањето, администрацијата или мониторингот на лековите кои се под контрола на здравствен работник, пациент или корисник. Тие се најчестите поединечни причини за несаканите настани во медицинската пракса.

Таквите настани може да се поврзани со професионални практики, лекови, процедури или какви било системи, како препишување, комуникација при нарачки, означување на лекот, пакување и номенклатура, состав, издавање, дистрибуција, администрација, едукација, мониторинг и примена.

- ▶ 5 сериозни медицински грешки се појавуваат на секои 10000 администрирани лекови;
- ▶ За секои 100 медицински грешки кои се јавуваат, околу 1 % имаат штетен исход врз пациентите;
- ▶ Се смета дека 1,5 милион медицински грешки се превентивилни на годишно ниво;
- ▶ Медицинските грешки се осмата водечка причина за смртност;
- ▶ 2-14 % од хоспитализации;
- ▶ Се проценува дека 18,7 – 56 % од сите несакани реакции што се јавуваат кај хоспитализираните пациенти се резултат на грешки во земање лекови кои би можеле да се спречат.

Медицинската грешка е ненамерен неуспех во процесот на лекување со лекови што доведува до, или има потенцијал да доведе до, штета на пациентот. Тие најчесто се превентивни. Медицинските грешки се честа причина за несакани исходи кај пациенти и имаат опсег од целосно незначајни до сериозни што може да предизвикаат:

- смртен исход;
- несакани реакции.

Типови на медицински грешки

- Грешки при препишување;
- Грешки при издавање;
- Грешки при документирање;
- Грешки при администрација;
- Грешки при транскрипција;
- Грешки во следење на лекови (антикоагуланти, хепатотоксични лекови).

Медицински грешки при препишување

Клинички значајни грешки при препишување се јавуваат кога одлуката за препишување или процесот на препишување значајно ја намалуваат можноста третманот да биде навремен или ефективен или има зголемен ризик за повреда кога се споредува со генерално прифатената пракса.

Грешките на рецепт ги опфаќаат оние поврзани со чинот на пишување рецепт, додека грешките при препишување опфаќаат нерационално препишување, несоодветно препишување, недоволно препишување и неефективно препишување, кои произлегуваат од погрешна медицинска проценка или одлуки во врска со третманот или со лекувањето.

- Нечитлив ракопис;
- Несоодветна примена на децимали;
- Пишување со мали букви или кратенки;
- Неидентификувани алергии;
- Нерационални комбинации;
- Примена на вербални нарачки;
- Нема пишан начин на администрација, фреквенција и доза на примена на лек на правилен начин;
- Нема споменување на каков било прекин на доза.

Медицински грешки при издавање

Медицинска грешка при издавање е разлика помеѓу препишаниот рецепт и лекот кој фармацевтот му го издава на пациентот или го издава врз база на прескрипција, вклучително издавање на лек со инфериорни фармацевтски карактеристики или информациски квалитет.

- Селекција на грешна јачина/производ;
- погрешна доза;
- погрешен лек;
- погрешен пациент.

Главна се предизвикува кога два или повеќе лекови имаат слично име или изглед - LOOK ALIKE / SOUND ALIKE.

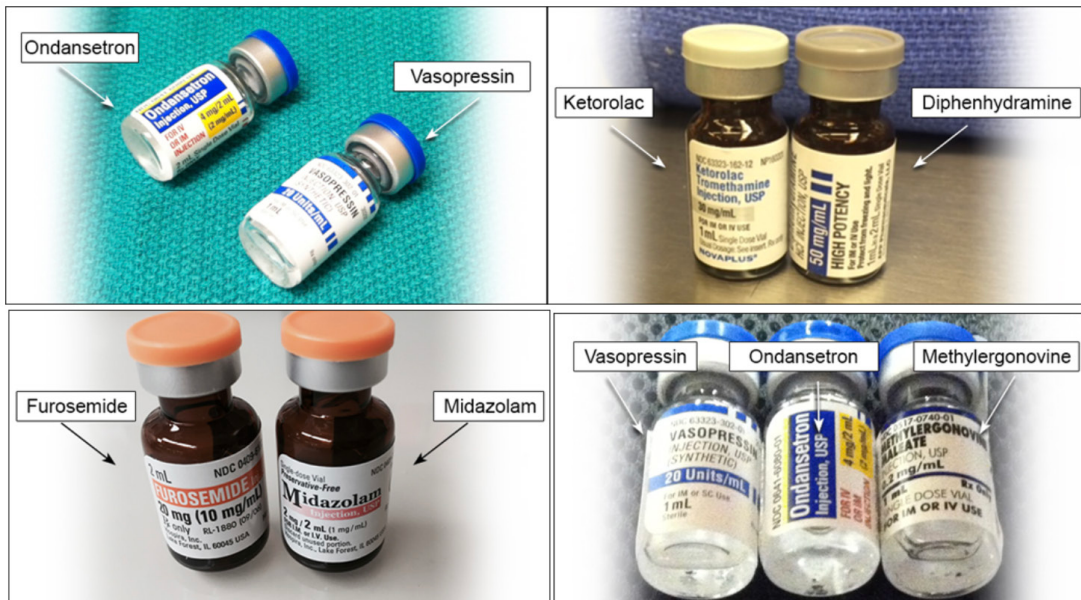
LASA лековите се лекови кои изгледаат или звучат слично еден на друг (според нивното генеричко или заштитено име). Тие може да имаат слично пакување, имиња кои звучат слично или слично се пишуваат.

Во табела 19 се наведени примери на лекови со слични имиња (sound-alike) кои се користат за различни индикации, и може да предизвикаат забуни или медицински грешки доколку не се внимава.

Табела 19. Примери на "Sound-alike" лекови со различна намена (Автори)

Лек 1	Индикација	Лек 2	Индикација
Celebrex	НСАИЛ	Celexa	Антидепресив
Zantac	H2 блокатор	Zyrtec	Антихистаминик
Lamisil	Антимикотик	Lamictal	Антиепилептик
Adderall	Лек за АДХД	Inderal	Бета-блокатор
Hydralazine	Вазодилататор	Hydroxyzine	Антихистаминик
Clonidine	Антихипертензив	Klonopin	Антиепилептик
Zyprexa	Антипсихотик	Zyrtec	Антихистаминик
Plavix	Антитромботик	Paxil	Антидепресив
Prednisone	Кортикостероид	Protonix	Инхибитор на протонска пумпа
Amaryl	Антидијабетик	Reminyl	Алцхајмерова болест

На слика 11 се прикажани примери на лекови кои имаат слично пакување или означување, а се регистрирани за сосема различни индикации. Сличниот изглед на лековите може да доведе до забуна и погрешна употреба од страна на здравствените работници или пациентите.



Слика 11. Примери на "Look-alike" лекови со различна намена (<https://www.soap.org/patient-safety-alert-look-alike-medications>)

Зошто ова е важно?

- *Сличноста во имињата* (особено при рачно пишување или брзо изговарање) може да доведе до погрешно издавање или земање на лек.
- *Фармацевтите, лекарите и медицинските сестри* мора да бидат особено внимателни при препишување и издавање на овие лекови.
- *Баркодирање, електронски рецепти и двократна проверка на имињата* се добри практики за намалување на ризикот.

Грешка при администрација

Грешката при администрација може да биде дефинирана како дискрепанца помеѓу примената терапија од лекот од страна на пациентот и саканиот тераписки исход очекуван од препишувачот.

Грешките при администрација опфаќаат 26 % – 32 % од вкупните медицински грешки. Може да е вклучен:

- погрешен пациент;
- погрешен начин на администрација;
- погрешен лек;
- погрешна доза;
- погрешен метод;
- погрешно време на администрација.

Дополнителни фактори за грешки при администрација се неизвршена проверка на пациент пред администрација, надворешни фактори како пречки, врева, лошо светло, грешна пресметка на точна доза и друго.

Важноста на пријавувањето на медицинска грешка

Медицинската грешка претставува каков било неуспех во процесот на здравствена грижа што може да доведе до штета кај пациентот – било поради погрешна дијагноза, терапија, доза, лек, комуникација или процедури. Пријавувањето на таквите грешки е *клучно за безбедноста на пациентите и унапредување на здравствениот систем*.

- Ако грешката се пријави, *може да се интервенира веднаш* и да се спречат сериозни последици (алергиска реакција, влошување, смрт).
- Дури и кога грешката *не предизвикала директна штета*, таа треба да се пријави за да не се повтори.
- Пријавите овозможуваат *идентификување на системски пропусти и покажуваат дали грешките се индивидуални или резултат на слабости во системот* (лоша организација, нејасни протоколи, недостаток на кадар).
- Реалните грешки се користат како *пример во обуката на лекари, фармацевти и медицински сестри*, за да научат да ги препознаат и избегнат ризиците и како да постапат доколку грешката се случи.
- Анализата на пријавени грешки води до *унапредување на здравствените протоколи, подобрување на клиничките патеки и комуникацијата во тимот*.

„Секоја пријавена грешка е можност за спасен живот.“

Пријавувањето не значи обвинување – туку одговорност, учење и подобрување.

32. ПРАКТИЧНО ЗНАЧЕЊЕ НА ФАРМАКОВИГИЛАНЦАТА

Пријавувањето и следењето на несаканите реакции на лековите не е академско прашање, туку недоволно сфатена неопходност за праксата, важна карика во инсистирањето за оптимизација на терапискиот процес: максимално користење на терапискиот потенцијал на лекот, со контролирани несакани реакции во границите на прифатлив минимум.

Практичното значење на фармаковигиланцата е огромно за контролираното следење на несаканите реакции на лековите кои може да доведат до големи катастрофи. Такви примери во светот има многу. Неконтролираната употреба само на еден лек, Rofekoksib, имала за последица 120000 инфаркти со проценети 55000 смртни случаи само во САД. Затоа и оваа катастрофа е прогласена за најголема поединечна катастрофа предизвикана од употреба на лек, која ја надминува и катастрофата со талидомидот кога 10000 деца биле родени со тешки телесни малформации и од кога, всушност, почнува радикалната ревизија на прописите за добивање на одобрение за пуштање на лековите во промет.

За да не се повтори нешто вакво, следењето на несаканите реакции на лековите и предупредувањата за внимателност се од огромно значење. Според податоците, за следните 5 лека кои носат потенцијален ризик биле дадени насоки тие интензивно да се следат. Подоцна дел од нив се повлечени од пазарот:

- valdekoksib, аналгетик од групата на инхибитори на COX-2;
- sibutramine, супресор на апетитот со централно дејство;
- rosuvastatin, лек од групата на статини кој го намалува нивото на холестерол повеќе од преостанатите статини;
- izotretionin, лек за најтешки облици на акни;
- salmeterol, селективен бета-2 агонист со долготрајно дејство, лек за профилакса на астма.

Освен тоа, постои и предупредување за потенцијален ризик за самоубиство кој го носи препишувањето на антидепресиви кај деца и адолесценти.

Во изминатиот период, поради несакани реакции, неколку лекови кои масовно се препишувале се повлечени од пазарот:

- cerivastatin, лек од групата на статини, поради повеќе од 50 пријавени смртни случаи предизвикани од рабдомиолизам и акутна инсуфициенција на бубрег;
- troglitazone, орален антидијабетик од групата на тиазолидини, поради оштетување на црниот дроб;
- bromfenak, аналгетик од групата на нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL), поради хепатотоксичност;
- nefazodon, антидепресив сличен на trazodon, поради неколку десетина смртни случаи поради хепатотоксичност;
- tegaserod, прокинетик, поради зголемена инциденца на акутен инфаркт на миокард;
- astemizol и tefrenadin, неседативни антихистаминици, поради продолжување на QT интервалот и со тоа предизвикување на вентрикуларни аритмии;
- valdekoksib, бил повлечен во 2005 година поради зголемена инциденца на акутен инфаркт на миокард и шлог;
- sibutramin, по интензивен надзор, сепак, во 2009 година е повлечен;
- rosiglitazon, антидијабетик, повлечен кон крајот на 2010 година;
- propoksifen, опиоиден аналгетик со умерена јачина, бил повлечен во почетокот на 2011 година;

- flupirtine, ненаркотичен аналгетик користен за акутна и хронична болка, повлечен во 2018 поради сериозна токсичност за црн дроб;
- ranitidin, H2 блокатор, широко употребуван повеќе децении, ЕМА го суспендираше во 2020–2021 поради присуство на канцерогени нечистотии (NDMA);
- 17 Hydroxyprogesterone caproate, ЕМА и FDA го повлекоа во 2024 и 2023 година поради неисполнување на очекуваната ефикасност во спречување на предвременно породување и можен ризик од канцерогено дејство врз изложените новороденчиња.

Средното време на повлекување од пазарот било 5 години, од кое 1/3 биле повлечени по втората година од пуштањето во промет, што може да се забележи од табела 20.

Табела 20. Повлечени лекови од промет заради несакани реакции (Balkanov et al., 2019)

INN име на лекот	Причина за повлекување	во промет од:	повлечен во:
Bromfenak	Хепатотоксичен ефект	1997	1998
Enkainid	Екседивна смртност	1987	1991
Flosekvinan	Екседивна смртност	1992	1993
Temafloksacin	Хемолитичка анемија	1992	1992
Benoksaprofen	Некроза на црн дроб	1982	1982
Mibefradil	Интеракции со лекови	1997	1998
Terfenadin	Фатални аритмии на срце	1985	1998

Најчести несакани реакции во Република Северна Македонија регистрирани се од:

- антибиотици (цефтриаксон, ципрофлоксацин, амоксицилин со клавулонска киселина, моксифлоксацин, ванкомицин и други пеницилини, gentamicin, amikacin, doksiciklin, linkomicin, ceftriakson и комбинација на trimetoprim со sulfonamidi);
- антиревматици (ацетилсалицилна киселина, кетопрофен, диклофенак);
- лекови за третман на хиперлипидемија (аторвастатин, росувастатин);
- кортикостероиди (метилпреднизолон);
- пантопрзол;
- метформин;
- амлодипин;
- невротептици (haloperidol и risperidon).

Сите податоци за лековите повлечени од употреба, серии кои се повлечени од пазар во РСМ, направените измени во безбедноста на лековите регистрирани во нашата земја како и мерките на минимизација на ризик, писмата до здравствените работници и едукативните материјали за здравствените работници и за пациентите јавно се објавуваат на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства <https://www.malmed.gov.mk>

33. СИСТЕМ ЗА УПРАВУВАЊЕ СО РИЗИК

Систем за управување со ризик е сет на активности поврзани со фармаковигиланца и постапки кои се дизајнирани за идентификација, карактеризација, заштита или минимизација на ризиците поврзани со лековите вклучувајќи и проценка на ефикасност на овие активности и интервенции.

Лековите добиваат одобрение за ставање во промет врз основа на тоа дека придобивките од нивната употреба ги надминуваат ризиците за целната популација. Сепак, во моментот на првичното одобрение за ставање на лекот во промет не се идентификувани сите потенцијални или реални несакани реакции и ризици.

Целта на управувањето со ризик е да се решат неизвесностите во безбедносниот профил во различни точки од животниот циклус на лекот и тие соодветно да се планираат.

При регистрацијата од производителите се бара да поднесат план за управување со ризик (RMPs) кој вклучува информации за безбедносниот профил на лекот и планови за фармаковигилантни активности кои се дизајнирани за здобивање подетални информации за лекот. Тие, исто така, даваат предлог како да се минимизираат ризиците кај пациентите и го опишуваат начинот за нивна евалуација.

Во однос на управувањето со ризик на лековите производителот е одговорен за:

- континуирано мониторирање на ризикот на лековите во согласност со релевантната легислатива и пријавување на резултатите од овие активности на надлежните органи;
- преземање на сите соодветни мерки за да се намали ризикот и да се зголеми користа од лековите со обезбедување на детални, прецизни и веродостојни информации во врска со лековите и нивно соодветно ажурирање и споделување.

План за управување со ризик (Risk Management Plan – RMP) е детален опис на системот за управување со ризик.

RMP е дефиниран како збир на активности:

- кои имаат за цел карактеризирање на безбедносниот профил на лекот;
- проактивно планирање на активности за карактеризирање на ризици, идентификување на нови ризици и зголемување на знаењето за безбедносниот профил на лекот;
- планирање и спроведување на минимизирање и ублажување на ризик, како и проценка на ефективността на овие мерки (упатства за добри практики за фармаковигиланца (GVP), Модул 5, EMA/838713/2001).

Лековите кои содржат иста активна супстанција и припаѓаат на ист производител треба да бидат вклучени во еден план за управување со ризик (Risk Management Plan – RMP), доколку тоа е соодветно.

Поднесувањето на план за управување со ризик (RMP) се спроведува за:

- нова активна супстанција, биолошки лек;
- генерички лек со познати активности за минимизирање на ризик;
- значајни промени во одобрението на лекот (на пример, нова индикација, нова формулација), освен ако надлежните органи не се согласат дека не е неопходен;
- кога ќе се појави нов неочекуван ризик (ова може да биде побарано од националните надлежни органи).

Главната цел на управувањето со ризик е да се осигура користа од одреден лек, да се намали ризикот до најниско возможно ниво на секој пациент или таргет популација. Ова може да се оствари или преку зголемување на користа или со намалување на ризиците.

RMP мора да ги содржи следниве елементи:

- безбедносен профил на лекот од интерес;
- иднизира како да се окарактеризира дополнително безбедносниот профил на лекот од интерес;
- документирање на мерки за спречување или минимизирање на ризици асоцирани со ефикасноста на овие активности;
- документирање на постмаркетиншките обврски кои се определени при добивање на одобрение.

Според ЕУ, RMP е поделен на седум дела:

• Дел I: Преглед на лек(овите);

• Дел II: Безбедносни карактеристики:

Модул I: Епидемиологија на индикации и таргет популација;

Модул II: Неклинички дел од спецификацијата на безбедност;

Модул III: Изложеност при клинички испитувања;

Модул IV: Популации кои не се опфатени со клиничките испитувања;

Модул V: Искуство по одобрување за пуштање во промет;

Модул VI: Идентификувани и потенцијални ризици;

Модул VII: Дополнителни ЕУ барања за спецификација на безбедност;

Модул VIII: Збир на прашања поврзани со безбедноста.

• Дел III: План за фармаковигиланца:

Рутински активности;

Дополнителни активности.

• Дел IV: Планови за спроведување на постмаркетиншки студии за ефективност;

• Дел V: Мерки за минимизирање на ризик;

• Дел VI: Резиме од RMP;

• Дел VII: Анекси.

RMP е динамичен, самостоен документ кој треба да се ажурира во текот на животниот циклус на лекот. RMP треба постојано да се менува и ажурира кога ќе станат достапни нови информации. Производителите треба да достават ажуриран RMP:

- на барање на ЕМА или на националното регулаторно тело;
- секогаш кога системот за управување со ризик е изменет, особено како резултат на нови информации кои може значително да го променат профилот на корист/ризик или како резултат на постигнување важна пресвртница за фармаковигиланца или минимизирање на ризикот.

За старите лекови кои долги години се присутни на пазарот и се смета дека имаат познат безбедносен профил, нема RMP. За лекови кои немале RMP во моментот на одобрување за ставање во промет, Европската агенција за лекови (ЕМА) или националните надлежни органи (NCAs) може да бараат да се изготви RMP за да се решат безбедносните проблеми поради безбедносни причини.

RMP или негова ажурирана форма се приготвуваат при состојби како:

- апликација која вклучува значителна промена во постоечкото одобрение:
 - нова форма на дозата;
 - нов начин на администрација, нов биотехнолошки процес на производство;
 - педијатриска индикација;
 - други значајни промени во индикациите; значајна промена во индикацијата е промена на одобрението каде новата таргет поулација за третман се разликува од онаа за која

лекот претходно е одобрен. Ова вклучува (но, не е ограничено на): нова болест, нова возрастна категорија на пациенти (педијатрија), или употреба наместо кај сериозна форма на заболување кај помалку сериозна форма на заболување;

- при поднесување на резултатите од последната студија на кои се однесува RMP;
- со PSUR за оригинаторен лек, кога промените во RMP се директна последица од резултатите претставени во PSUR;
- по барање на Агенцијата или други национални надлежни органи кога ќе се забележи проблем кој ќе влијае врз односот корист/ризик.

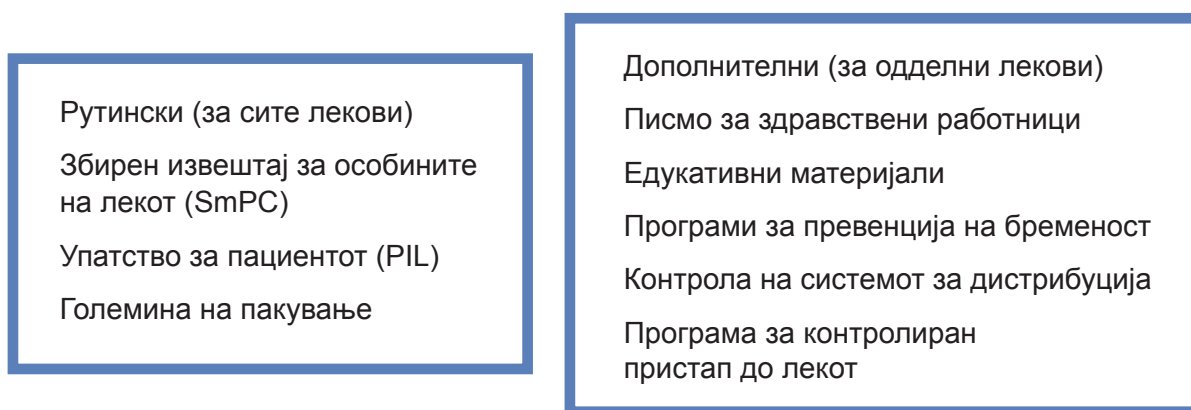
Сите RMP мора да вклучуваат кратко резиме кое е подготвено во формат погоден за широката јавност. За централно авторизирани лекови, ЕМА го објавува резимето на RMP заедно со европскиот јавен извештај за проценка.

Планот за управување со ризик ги прикажува стратегиите за идентификување, проценка и ублажување на потенцијалните ризици поврзани со лекот. Постојат два вида на активности во RMP – фармаковигилантни активности и активности за минимизирање на ризикот. Фармаковигилантните активности се однесуваат на начинот на собирање и идентификување на потенцијалните ризици, а мерките за минимизација на ризици се спроведуваат за нивна превенција.

34. МЕРКИ ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА РИЗИК

Делот од RMP за минимизирање на ризик треба да обезбеди опис на мерките кои треба да бидат преземени за минимизирање на секој идентификуван и потенцијален ризик кој е опишан во спецификацијата за безбедноста на лекот.

Постојат *рутински мерки за минимизирање на ризикот* (слика 12) кои опфаќаат промени во збирниот извештај за особините на лекот, упатството за пациентот, големината на пакувањето или режимот на издавање (со или без лекарски рецепт).



Слика 12. Мерки за минимизирање на ризик (Автори)

Збирниот извештај за особините на лекот, упатството за употреба на лекот и текстот кој се наоѓа на надворешното пакување на лекот се изготвуваат како рутински мерки за минимизирање на ризикот за сите одобрени лекови и ги содржат сите релевантни информации за лекот. Тие се приготвуваат за сите лекови.

За разлика од нив, дополнителните мерки за минимизација на ризик се фокусираат на еден или на повеќе ризици поврзани со безбедноста на лекот и даваат јасни информации само за дефинираните ризици. Тие концизно ги објаснуваат мерките кои е неопходно да се

преземат за да се спречи или намали можноста за нивна појава или доколку се појават – да се намали нивната сериозност. Ваквите дополнителни мерки се приготвуваат специфично за одреден лек и за поединечен утврден ризик. Опфаќаат писма за здравствени работници, едукативни материјали, програми за контролиран пристап до лекот и друго.

Дополнителните мерки за минимизирање на ризикот не се неопходно барани за секој лек. Сепак, доколку не се потребни специфични мерки за минимизирање на ризикот, мора да се обезбеди потврда дека рутинските мерки (како промени во SmPC или PIL, означување, пакување) соодветно ќе се справат со секој идентификуван или потенцијален ризик.

Некогаш е потребно спроведување и на дополнителни мерки како: создавање на едукациски материјал (на пример, водич, брошура итн.); започнување на програми за ограничен пристап; контрола на системот за дистрибуција, формирање на регистри.

Активностите имаат за цел да ја спречат или да ја намалат можноста за појава на несакана реакција која е асоцирана со изложеност на лек или да се намали сериозноста доколку се појави.

Планот за управување со ризик мора да предвиди мерки за минимизација, но и систем за евалуација на веќе спроведените мерки. Треба да се изврши процена на ефикасноста на активностите преземени за минимизирање на ризикот.

35. ПИСМО ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ

Писмото за здравствените работници (Direct healthcare professional communications – DHPC) претставува директна комуникација со здравствени работници (слика 13). Тоа е известување за важни информации за безбедноста на лекот што е наменето за здравствените работници, а директно им се проследува во форма на писмо.

DHPC има за цел навремено да ги информира здравствените работници за безбедносните информации, како и за неопходните промени во досегашната практика на препишување и администрирање на лекот.

DHPC е клучна алатка во обезбедување на препишувачите со ажурирани информации за безбедноста на лекот. Проследувањето на DHPC го иницира МАЛМЕД или носителот на одобрението во случај на:

- престанок/ привремено ставање вон сила на одобрението или повлекување на лекот од промет од безбедносни причини (повлекување или промена на одобрение);
 - важни измени на одобрената примена на лекот во вид на ограничување на индикациите, воведување на нова контраиндикација или промена на препорачаната доза.
- Други ситуации кога е потребно да се разгледа проследувањето на DHPC се:
- нови важни предупредувања или мерки на предупредување;
 - идентификување на нов ризик или промена на зачестеноста или сериозноста на познатиот ризик или сознанија дека лекот не е ефикасен како што се сметало претходно;
 - нови препораки за постапување во однос на можни несакани реакции, ризик од неправилна примена на лекот или грешка во употреба на лекот (медицинска грешка);
 - следење на значаен потенцијален ризик;
 - други случаи важни за безбедна примена на лекот.

DHPC треба да биде јасно, концизно и навремено:

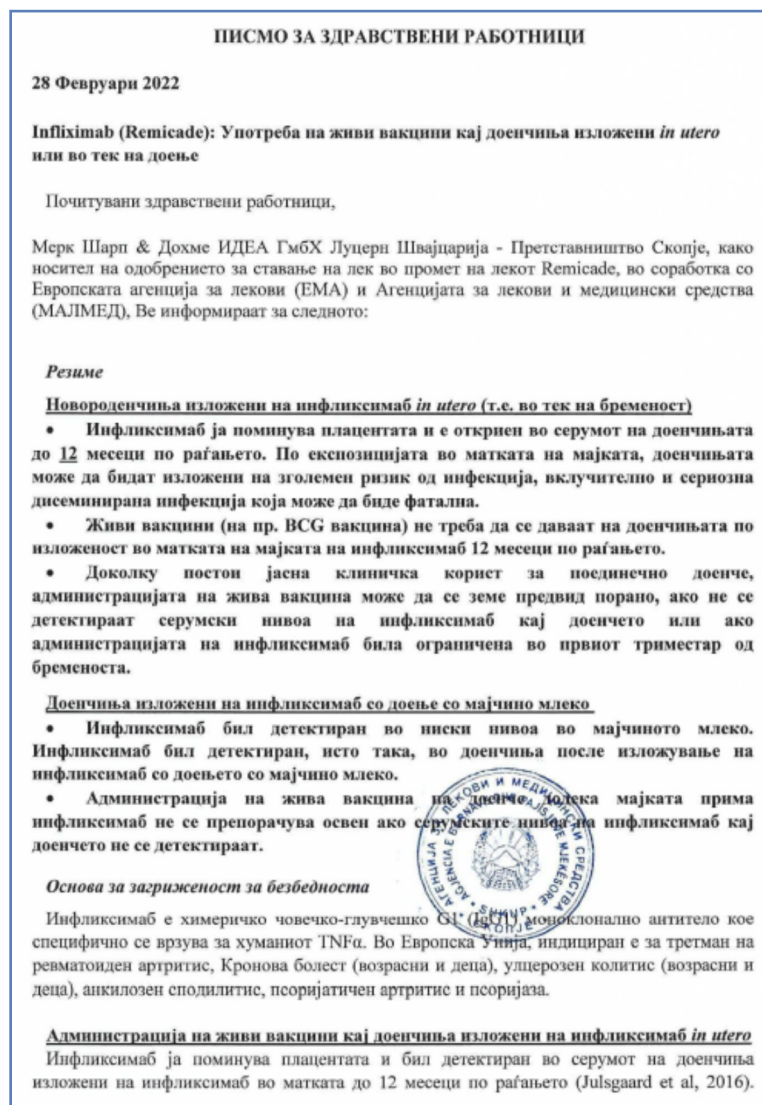
- ✓ да е објективно и да не вклучува тврдења кои претставуваат рекламен материјал;
- ✓ да обезбеди информации за причината за обраќање до здравствените работници во дадениот временски период;

- ✓ да обезбеди препораки како да се минимизира ризикот (доколку е познато);
- ✓ да се укаже на проблемот поврзан со безбедноста во контекст на целокупниот бенефит од третманот;
- ✓ да содржи информација за контакт со одговорното лице за фармаковигиланца на носителот на одобрението за да му се овозможи на здравствениот работник да стапи во контакт за понатамошна информација.

DHPC НЕ СМЕЕ да содржи пораки од промотивна природа или ЛОГО на носителот на одобрението за ставање во промет.

Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет е задолжен за дистрибуција на DHPC до соодветната група на здравствени работници.

МАЛМЕД, како и преостанатите регулаторни тела, го објавува писмото за здравствените работници (DHPC) на својата официјална интернет страница <https://www.malmed.gov.mk> во делот фармаковигиланца/ безбедносни информации/ писма за здравствени работници (слика 13).



Слика 13. Пример за DHPC (<https://www.malmed.gov.mk>)

36. ЕДУКАТИВНИ МАТЕРИЈАЛИ

Едукативните материјали (ЕМ) се одобруваат заради дополнителна минимизација на значителни ризици поврзани со употреба на некои лекови, а со цел за нивна безбедна и ефикасна употреба.

Едукативните материјали се фокусираат на еден или на повеќе значајни безбедносни ризици на одделни лекови, така што даваат *јасни информации само за дадените ризици и детално ги опишуваат мерките кои треба да се преземат за да се спречи или да се намали можноста за нивна појава*.

Едукативните материјали може да бидат наменети за здравствените работници (доктори, стоматолози, фармацевти и медицински сестри/ техничари) и/ или за пациентите и за нивните старатели.

Содржината на едукативните материјали треба да е во согласност со одобрените информации за лекот (SmPC, PIL и содржината на надворешното пакување) со цел да ги надополни одобрените информации за лекот.

Едукативните материјали треба да го упатат здравствениот работник на SmPC, а пациентот на PIL.

Едукативните материјали не смеат да содржат ниту директни ниту прикриени елементи (на пример, сугестивни слики) од промотивен карактер:

- може да содржат информации за повеќе безбедносни ризици;
- може да бидат наменети за повеќе групи на здравствени работници, на пример лекари од различни специјалности, фармацевти и/ или други здравствени работници.

Едукативни материјали за здравствените работници

Целта на едукативните материјали наменети за здравствените работници може да биде давање на дополнителни препораки за примена на лекот и/ или контраиндикации и/ или предупредувања за одредени значајни ризици при примена на лекот и укажување на:

- избор на пациенти;
- специфичности на терапијата, како што е дозирање, следење на пациентот и спроведување на потребни анализи;
- специфични начини на употреба (на пример, интравитреална примена) или издавање на лекот;
- насоки за собирање на несакани реакции;
- детални податоци за информациите кои треба да им се дадат на пациентите.

Во едукативните материјали за здравствените работници наведени се значајни информации на кои треба да обрнат внимание здравствените работници при препишување/ издавање на одреден лек за пациентот или некој специфичен параметар кој треба да го следат кај пациентот во текот на примената на лекот (на пример, одредена лабораториска анализа).

Формата на едукативниот материјал зависи од пораката која треба да ја пренесе (водич/ брошура, листа на барања, табели за следење на пациентот, постер, видеозапис).

На пример:

Контролните листи (checklist) може да бидат најдобар избор во случаи кога пред препишување на лекот на одреден пациент треба да се преземат повеќе активности.

Брошурите се соодветни во случај кога е потребно да се обрне внимание на специфични битни разлики и да се укаже на нивно рано откривање и решавање (слика 14).



Слика 14. Пример за едукативен материјал (<https://www.malmed.gov.mk>)

Постери се бираат кога е потребно да се укаже на правилно дозирање, подготовка или употреба на лекот.

Во зависност од потребата, едукативните материјали може да бидат доставени и во други форми (видеоматеријали и друго).

Едукативни материјали за пациенти и/или за нивни старатели

Едукативните материјали за пациентите вообичаено укажуваат на најзначајните информации за безбедноста на лекот за кои мора да биде свесен пациентот пред или во текот на употребата на лекот. Тие може да содржат укажувања и совети за состојбите во кои пациентот е неопходно да побара медицинска помош.

Целта може да биде упатување на рани знаци и симптоми на несакани реакции кои бараат дополнителни мерки на минимизација на ризик и давање на насоки за мерки кои треба да се преземат во случај на појавување на знаци или симптоми на реакцијата. Може да дадат информации за правилниот начин на употреба на лекот, да го потсетат пациентот на важни активности (на пример, дневник што пациентот го води во врска со дозирањето на лекот или на дијагностички процедури кои треба да ги направи), сè со цел да се придржуваат кон насоките за ефикасна употреба на лекот.

Пациентите ги добиваат овие едукативни материјали преку здравствените работници.

Едукативните материјали за пациентите најчесто се изготвени во форма на картичка за пациентот со назнака за внимателност за ризиците, водичи/ брошури за пациенти и потсетници за пациенти.

Картичката со предупредувања за пациентот содржи информации во врска со неговата моментална терапија (на пример, предупредување за потенцијални животозагрозувачки интеракции со други лекови). Целта на картичката е да ги предупреди сите здравствени работници, кои потенцијално би биле инволвирани во лекувањето на пациентот, дека пациентот го употребува дадениот лек. Картичката треба да содржи минимум неопходни информации кои се клучни за минимизација на ризик во сите околности вклучувајќи и итни ситуации, а да биде во формат практичен за носење (на пример, да ја собира во паричник).

Дистрибуцијата на едукативните материјали ја врши носителот на одобрението за ставање на лек во промет. Активностите поврзани со дистрибуција на едукативни материјали треба целосно да се одвојат од промотивните активности. Контактите остварени со здравствени работници или со пациенти преку едукативни програми не треба да се користат за промотивни активности.

Во случај кога повеќе носители на одобренија за ставање на лек во промет кои содржат иста активна супстанција треба да подготват и дистрибуираат едукативен материјал, се препорачува едукативните материјали на различни носители на одобренија да бидат колку што е можно слични за да се пренесе доследна порака и да се избегне забуна кај целната група.

Во случај неколку носители на одобренија за ставање на лек во промет да изработуваат заеднички едукативен материјал, МАЛМЕД ги координира потребните активности.

Едукативни материјали може да се публикуваат во моментот на добивање на одобрение за ставање на лекот во промет, но и подоцна во текот на животниот циклус на лекот.

Едукативните материјали ги подготвува и ги дистрибуира носителот на одобрението за ставање на лекот во промет, а ги одобрува Агенцијата за лекови и медицински средства – МАЛМЕД.

На интернет страницата на МАЛМЕД се објавуваат сите едукативни материјали кои се одобрени од страна на МАЛМЕД.

37. СЛЕДЕЊЕ НА ПОТРОШУВАЧКА НА ЛЕКОВИ И АТС/DDD МЕТОДОЛОГИЈА

Следењето на употребата на лековите претставува значаен инструмент во *проценката на фармакотерапевтската пракса* и во идентификувањето на факторите што влијаат врз начинот на употреба на лековите во одредена популација. Ваквите анализи се суштински за промовирање на рационалната фармакотерапија, при што се согледуваат трендовите, потенцијалните злоупотреби и несоодветноста на применетите тераписки пристапи (Joint Formulary Committee, 2012; Joint Formulary Committee, 2009).

Важно е да се нагласи дека:

- *ниската потрошувачка на лекови не укажува секогаш на рационална терапија*, бидејќи може да биде резултат на достапност или недоволно препознавање на потребата за третман;

- *високата потрошувачка, пак, не значи секогаш нерационално користење*, особено кога е во согласност со водичи базирани на докази и клинички потреби на популацијата.

Што претставува оптимална терапија?

Според дефиницијата на Вејд, *оптималната терапија* подразбира:

„Примена на вистинскиот лек на вистински пациент во вистинско време и во соодветна доза, притоа земајќи ја предвид и цената на лекот.“

Овој пристап комбинира *ефикасност, безбедност и економичност*, што се клучните столбови на рационалната фармакотерапија.

Следењето на потрошувачката на лекови е корисно на повеќе нивоа:

- *едукација на здравствени работници*:

Истражувањата укажуваат на честите пропусти и истовремено ја нагласуваат потребата од добри практики, со што придонесуваат за усогласување на тераписките пристапи со современите медицински доктрини;

- *следење на промени со текот на времето*:

Овозможуваат анализа на тераписки навики и нивна еволуција, под влијание на нови лекови, водичи и здравствени политики;

- *проценка на адекватноста на терапијата*:

Истражувањата овозможуваат проверка дали лековите се користат:

- о соодветно на индикацијата;

- о во правилна доза;

- о при правилно донесена дијагностичка и терапевтска одлука;

- о без несоодветни интеракции при полифармација (употреба на повеќе лекови).

Меѓународна споредливост и методологија

За да бидат резултатите од едно истражување валидно споредливи со податоци од други држави или региони, потребна е *унифицирана, меѓународно прифатена методологија*. Најшироко применуван систем за таа цел е АТС/DDD методологијата, препорачана од Светската здравствена организација. Таа овозможува објективна споредба на потрошувачката на лекови, без оглед на фармацевтската форма, големината на пакувањето или бројот на жители.

За да може употребата на лекови во една здравствена средина (земја, регион или институција) да се споредува со друга, потребно е да се користи *стандарден систем за класификација и мерење*. Без унифициран пристап, добиените податоци би биле несоодветни за споредба и анализа.

Во 1976 година норвешки научници го предложиле системот *наречен анатомско-терапевтска класификација (ATC – Anatomical Therapeutic Classification System)* (табела 21). Системот овозможува класификација на лековите според:

- анатомската локација на дејство;
- терапевтската намена;
- хемиската структура и фармаколошката класа.

Покрај класификацијата, била воведена и *„дефинирана дневна доза“ (DDD – Defined Daily Dose)* која претставува договорено стандардно количество од лекот што најчесто се употребува при дадена индикација кај возрасен пациент. DDD не претставува реална пропишана доза, туку е статистичка мерка која овозможува споредба помеѓу различни лекови и региони.

Во 1981 година Светската здравствена организација (СЗО) официјално го препорачува системот ATC/DDD како меѓународно прифатена методологија за следење и споредување на потрошувачката на лекови.

ATC/DDD системот е стандарден метод за мерење на потрошувачката на лекови што овозможува анализирање и споредување на потрошувачката помеѓу различни земји, региони и здравствени установи. Анатомско-терапевтско-хемиската (ATC) класификација е систем на класификација на лековите во 14 категории со 5 поднивоа. Секоја ATC ознака се состои од 7 буквено-бројчани знаци со кои се означуваат главната анатомска и терапевтска група, хемиско-терапевтско-фармаколошката подгрупа и генеричкото име на лекот.

Табела 21. Приказ на анатомско-терапевтската класификација (<https://atcddd.fhi.no/>)

Пример:
ceftriaxone = J01DD04
Прво ниво: главна анатомска група = J – антиинфективи за системска употреба
Второ ниво: терапевтска подгрупа = J01 – антибактериски лекови за системска употреба (антибиотици)
Трето ниво: фармаколошка подгрупа = J01D – останати бета-лактамски антибиотици
Четврто ниво: хемиска подгрупа = J01DD трета генерација цефалоспорини
Петто ниво: хемиска супстанција = J01DD04 ceftriaxone (DDD=2000mg)

Дневна дефинирана доза (ДДД) е арбитрирано одбрана техничка единица за мерење на потрошувачката на лекови која се определува од страна на Нордискиот совет за лекови (Nordic Council on Medicines – NLN). Тоа е статистичка единица за следење на употребата на лековите која ја изразува просечната утврдена дневна доза на одредениот лек за најчестата индикација за која се употребува и е независна од цената на лекот, големината на пакувањето, заштитеното име на лекот и производителот. Таа се изразува во тежински единици на активната супстанција (mg, g, IE).

Користењето на *ATC/DDD* методологијата овозможува:

- споредба на потрошувачката на лекови во и меѓу терапевтски групи;
- попис на лековите по региони, држави, здравствени установи или временски периоди;
- поголема објективност, бидејќи не зависи од обликот на лекот, пакувањето или бројот на пациенти.

Методологијата е корисна и во фармаковигиланцата, односно:

- овозможува анализа на фреквентноста на несаканите реакции;
- споредувајќи ги регистрираните случаи со податоците за потрошувачка на лекот во дадена популација.

Важноста на меѓународната унифицираност е огромна. Со примена на едноставна и меѓународно призната методологија како ATC/DDD, се овозможува:

- валидна споредба меѓу држави со различни здравствени системи;
- статистичка анализа на глобално ниво;
- полесно утврдување на терапевтски трендови, злоупотреба на лекови, или недоволна достапност на одредени активни супстанции.

38. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ

Клиничката фармакологија во центарот на своите активности ја става рационализацијата на терапијата базирана врз сите позитивни и негативни искуства од претклиничките и клиничките испитувања, како и следењето на несаканите реакции на лековите (Chisholm-Burns et al., 2016; Brunton et al., 2018).

Рандомизираниите клинички студии станаа инструмент со кој се објективизираат дотогаш субјективните впечатоци на големите авторитети за тоа дека некој нов лек е поефикасен од стариот или дека еден начин на лекување е подобар од друг. Целта на овие студии, всушност, е да се соберат доволно докази за ефикасноста без примеси на пристрасност, што се постигнува со употреба на двојно „слепи“ методи во истражувањето (Sc., 2009; Brunton et al., 2006).

Резултатите од овие студии се докази кои одлучувачки влијаеле врз промените на терапевтските протоколи во најважните области на медицината. Така, всушност, настанал новиот бран во медицината наречен „медицина базирана на докази“. Во тој контекст се анализираат резултатите добиени од големите клинички студии и периодично се носат општоважечки „Препораки или насоки“ за избор на најдобри лекови кај одделни индикации и систематизација на лековите како прва, втора или трета линија терапија, имајќи предвид дека на пазарот се наоѓаат голем број лекови со невоедначена ефикасност и подносливост (Rang et al., 2005).

За рационализацијата на терапијата свој придонес даваат и активностите на експертите во уште две области на клиничката фармакологија: фармакоепидемиологија и фармакоэкономија.

Фармакоепидемиологијата ги проучува разните аспекти на употреба на лековите од:

- следење на несакани реакции по пуштањето на лекот во промет;
- следење на квалитетот (оправданоста) на препишување на лекови при одделни индикации;
- следење на вкупното препишување на лекови според изборот и количината во одделни болници, општини, градови, региони;
- со воведување на терминот „дневно дефинирана доза“ (ДДД)/1000 жители/ден, што претставува најчеста дневна доза за најчестата индикација, се овозможува да се споредуваат податоци независно од големината на регионот и благовремена интервенција (корекција) на евентуалната нерационална разлика.

Фармакоэкономијата е гранична област помеѓу фармакологијата, социјалната медицина и економијата во здравството. Со користење на специфични методи се анализираат економските аспекти на ефикасноста на терапијата во однос на цената на лекување со

еден или со друг лек. На овој начин се одлучува што е најприфатливо да биде поддржано од страна на Фондот за здравствено осигурување кој делумно или целосно ги покрива трошоците за лекови преку својата т.н. „позитивна листа“.

Избор на патот на примена на лекот

За секоја примена на лек неопходно е да се одреди дозата, фармацевтскиот облик на лекот и патот на примена. Патот на примена зависи од физичко-хемиските особини на лекот (пред сè од молекулската маса, липосолубилноста и јонизираноста) и целта која сакаме да ја постигнеме (локален или системски ефект, брзина на настапување и траење на дејството). Биолошка бариера на патот на молекулите на лекот во организмот е клеточната мембрана. По правило, липофилните и нејонизирани лекови ја поминуваат клеточната мембрана поефикасно отколку хидрофилните и јонизирани лекови, освен ако на клеточната мембрана се наоѓаат транспортни протеини кои би го олесниле преминот на хидрофилните супстанции. Сепак, бидејќи поголемиот број лекови за нашиот организам се туѓи тела (ксенобиотици), само мал број лекови може на овој начин да бидат препознати и да се „уфрлат“ во клетката, додека основниот механизам на поминување на молекулите на лекот низ клеточната мембрана е пасивна дифузија (Fauci et al., 2008; Craig & Stitzel, 2004).

Изборот на патот на примена на лекот е, всушност, избор на биолошката бариера со која ќе се сретнат молекулите на лекот ослободени од фармацевтскиот облик. Патот на примена на лекот значително може да влијае врз брзината на настапување, интензитетот и траењето на дејството на применетата доза. Два лека применети на ист начин може да манифестираат драстични разлики во кинетиката на лекот. За многу лекови одделни патишта на примена ја исклучуваат можноста за нивно системско дејство. Несоодветен начин на примена на лекот може да доведе и до изостанување на фармаколошкото дејство. На пример, локален анестетик применет на интактна кожа нема да доведе до локална неосетливост на болни стимулуси, миорелаксанс од типот на тубокурарин применет *per os* нема да предизвика релаксација на скелетната мускулатура, а исто така нитроглицерин сублингвална таблета ако се проголта наместо да се стави под јазик нема да го сузбие нападот на ангина пекторис, но нитроглицеринот применет во облик на трансдермален фластер или маст ќе ја спречи појавата на ангинозен напад (Schwinghammer et al., 2023; Guyton & Hall, 2008). Не постои единствена класификација на начинот на примена на лековите. Најчесто се прави разлика помеѓу патишта на примена кои одат преку цревата (ентерална примена) и патишта кои ги заобикојуваат цревата (парентерална примена). Сите други начини на примена на лековите (инхалациона, топикална – на кожа и мукозна мембрана – и трансдермалната примена) се класифицирани како „преостанати патишта на примена“ (табела 22).

Табела 22. Табеларен приказ на патиштата на примена на лековите (Автори)

Ентерални патишта на примена	перорална (<i>per os</i>)
	сублингвална/букална (орална)
	ректална
Парентерални патишта на примена	интраваскуларна: интравенска, интраартериска
	интрамускуларна
	супкутана
	интрадермална
	интратекална/ интравентрикуларна

Преостанати патишта на примена	инхалациона
	топикална: на кожа и мукозна мембрана (епител на око, нос, уринарен и репродуктивен тракт)
	трансдермална

Преписување на лекови кај општата популација

Лекарите во примарната здравствена заштита секојдневно се наоѓаат под непрекинати и разновидни притисоци од страна на:

- болните кои во лекот гледаат личен спас или олеснување;
- родителите или старателите кои очекуваат лекот да донесе мир во семејството;
- фармацевтската индустрија која во лекот гледа профит и инсистира (преку маркетинг) да се преписуваат што повеќе лекови;
- фондот за здравствено осигурување за кој лековите се трошок и инсистира преку својата „позитивна листа“ и други рестриктивни мерки да се преписуваат што помалку лекови;
- сопствената совест на лекарот која бара да се направи најдобар избор, сè да има мерка и сите да бидат задоволни.

Пред да се препише некој лек треба да се запрашаме:

- дали лекот навистина е неопходен;
- на која група на лекови припаѓа и како дејствува;
- што сакаме, всушност, да постигнеме со давањето на лекот;
- која доза, по кој пат и колку долго ќе се дава лекот;
- како ќе се процени ефикасноста на лекот;
- дали е можно да се препише помалку токсичен и поевтин лек;
- влијае ли основната болест врз кинетиката, дејството или несаканите ефекти од лекот;
- кои несакани реакции може да се очекуваат кај болниот и дали се тие прифатливи;
- каква е веројатноста за интеракции со други лекови;
- каков е ставот на болниот кон лекот: дали редовно и правилно ќе го зема лекот.

Рационално преписување на лекови

Правилното преписување на лекови треба да се заснова врз избор на лек според ефикасноста, несаканите реакции и предностите над преостанатите лекови или видови на лекување (психотерапија, физикална терапија, операција) (Kazić & Ostojić, 2011; Schwinghammer et al., 2009; Koehler et al., 2009).

Суштината на рационалната терапија може да се изрази преку:

- преписување на правилен лек, на конкретниот болен, во вистинскиот момент, во адекватна доза, на правилен начин и доволно долго;
- познавање на болеста и поставување на точна дијагноза што е предуслов за успешна терапија;
- познавање на болниот – преку анамнеза и опсервација при контактот;
- познавање на лекот – фармакодинамика, фармакокинетика, несакани реакции, интеракции, неговиот моментален статус.

При преписувањето на терапијата треба да се земат предвид и општата состојба на болниот, состојбата на бубрезите, хепарот, постоење на алергии итн. За таа цел земањето на анамнеза е од големо значење.

Земање на анамнеза

Земањето на анамнеза може да биде од два аспекти:

- земање на анамнеза за проценка на општата состојба на болниот, наследни болести и други фактори кои можеле да влијаат врз појавата на болеста, алергиски реакции на лекови итн.;

- земање на анамнеза во врска со лековите за да се добијат информации кои лекови ги пие болниот во моментот или ги пиел во минатото и какви искуства имал со нив, што може многу да помогне при изборот на терапијата.

Земањето на анамнезата е од големо значење за рационално препишување на лекови, имајќи предвид дека имаме лекови кои:

- може да предизвикаат болест: NSAIL (предизвикуваат појава на пептичен улкус и нефропатија), кортикостероидите – остеопороза или Кушингова болест, прокаинамид и изонијазид – lupus eritematosus;

- може да предизвикаат алергија и серумска болест;

- може да прикријат постоење на болест: на пример, кортикостероидите може да прикријат постоење на инфекција;

- може да стапат во интеракција со позитивен или негативен исход;

- може да бидат причина за појава на абнормални лабораториски резултати при преглед на крв или урина.

Прекинувањето на земање на лекови, исто така, може да предизвика појава на болест и тоа: влошување на акутна болест, рецидив на хронична болест или синдром на апстиненција.

Однос корист/ризик

Изборот на лекот треба да биде резултат на усогласување на податоците за организмот на болниот со знаењата за фармакокинетичките особини на лекот и очекуваната терапевска ефикасност (Ugrešić, 2011).

Треба да се разгледа профилот на несакани реакции на лекот и земајќи ги предвид карактеристиките на организмот на конкретниот болен да се процени дали тој лек е прифатлив за тој пациент.

Принципите на рационалната терапија наложуваат лекарот да се одлучи за докажано ефикасни лекови со несакани реакции во границите на прифатливиот минимум. Во пракса тоа значи непрекинато следење и одмерување на користа од терапијата и ризикот од несаканите реакции на лекот и свесно прифаќање на поголем ризик кај тешко болни за кои нема друга алтернатива на безбедни и ефикасни лекови затоа што ризикот е секогаш неизбежна категорија во секоја терапевска постапка: хируршка, физикална, психотерапија, па и фармакотерапија.

Знаењето го оспособува лекарот тој однос да биде секогаш поволен за терапевскиот процес, а со тоа и за болниот кому му е препишана терапијата.

Однос корист/цена

Можностите на поединецот да ги поднесе трошоците за лекување се варијабилни, но сепак ограничени. Ова особено важи за лекување на хронични болести, особено кај стари лица кои имаат по неколку хронични болести во исто време, а со тоа и потреба од истовремено земање на повеќе лекови.

При препишувањето на лекови за кои има приближно исти докази за ефикасност, треба да се има предвид факторот цена која нема да го оптовари буџетот на болниот.

Исто така, треба да се земе предвид и времетраењето на терапијата. Понекогаш поевтино е да се земе поскап лек кој се користи неколку дена, отколку поевтин кој треба да се користи подолг период, само доколку за нивната ефикасност постојат исти докази.

Нерационално препишување на лекови

Нерационалното препишување на лекови опфаќа:

- неправилен избор на лек;
- неправилен избор на доза;
- несоодветна должина на траење на терапијата.

Неадекватното препишување на лекови може да биде последица на:

- попуштање на лекарот под притисок на болниот;
- долготрајно препишување на лекови (особено кај стари лица) без увид дали тие лекови се земаат и каква е ефикасноста од терапијата;
- недоволно познавање на клиничката фармакологија.

Субдозирањето е посебен вид на нерационално препишување (препишување на недоволни дози на лекот што се среќава кај препишување на лекови со мала терапевска ширина како: хепарин, аминокгликозидни антибиотици, цитотоксични лекови од страв од можна појава на несакани реакции).

Улогата на болниот

Болниот е активен субјект и учесник во терапевскиот процес. За успешно спроведување на лекувањето, неопходна е соработка со болниот. За таа цел секој болен треба да знае:

- од што боледува и причината поради која му се препишува лек;
- името на лекот што треба да го пие;
- дали болеста се лекува или само се ублажуваат симптомите;
- колку е важно редовно да се зема лекот и кога може да се очекува непосредна полза од терапијата;
- кога и како да ги зема лековите;
- какви последици може да настанат ако заборави да ја земе дозата и што да преземе ако се случи тоа;
- колку ќе трае терапевското лекување;
- како да ги препознае неаканите дејства од лекот и што да преземе;
- дали лекот влијае врз способноста за управување со моторни возила;
- дали постојат интеракции со другите лекови кои ги зема или со алкохол.

Главна причина за неуспешност на терапијата е нередовното земање на лековите. Нередовното земање на лекови може да ги дискредитира и најуспешните лекови и да доведе до нивна замена со помалку ефикасни лекови.

Нередовното земање на лекови може да настане од две примарни причини:

- болниот не ги разбрал упатствата и затоа не може да ги следи;
- болниот ги разбрал упатствата, но не ги исполнува.

Главни фактори за нередовно земање на лековите од страна на пациентот и непостапување по насоките од лекарот се:

- болниот не е задоволен од својот лекар;
- недостаток на мотивација за лекување (свесна непослушност);
- заборавеност (несвесна непослушност);
- намерно повлекување од терапијата;
- недостаток на информации;

- комплицирани режими на дозирање на повеќе лекови дневно;
- непријатни несакани реакции;
- анксиозност и други психијатриски болести;
- нестабилност во семејството;
- сиромаштија и наркоманија.

Најдобри начини да се подобри оваа состојба се:

- да се предложи поедноставен режим на дозирање (1-2 пати дневно);
- да се дадат усни и писмени упатства чија сложеност е во согласност со можностите на болниот да ги разбере, како и со неговото културно и образовно ниво;
- да му се даде можност на болниот сам да постави прашање;
- да се усогласи земањето на лековите со животните навики на болниот;
- да се препишуваат фиксни комбинации на лекови или препарати со продолжено ослободување за да се забави дозирањето и да се зголеми редовноста на земањето на терапијата;
- да се закажуваат почести контролни прегледи.

Следењето на редовноста на терапијата претставува постојана потреба и позитивна потпора на терапискиот процес. Тоа опфаќа:

- редовни контроли;
- разговор со болниот дали редовно ја зема терапијата;
- мерење на концентрацијата на лековите во крвта (пракса кај сериозни болести како, на пример, епилепсија);
- мерење на фармакодинамичките ефекти; на пример, мерење на пулс кај болни кои се лекуваат со бета блокатори е доказ дека болниот го земал лекот пред да дојде на контрола и дека лекот се наоѓа во организмот на болниот.

Односот меѓу лекарот и болниот треба да биде поставен на здрави основи ако сакаме да имаме успех од терапијата. Болниот треба да биде позитивно мотивиран редовно да ја зема терапијата, а лекарот со своето знаење и стручен авторитет треба да влее доверба кај болниот да се лекува и да оздрави.

39. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ ВО БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Медицината, секако, е една несовершена струка која голем број ентузијастички сакаат да ја подигнат на научно ниво со цел да се внесат некои закономерности и со тоа извесен степен на предвидлив успех во лекувањето. Меѓутоа, постојат неколку големи терапевтски парадокси поради кои болните што припаѓаат на ризична група мора да се лекуваат исклучително емпириски со внимателно индивидуално одлучување за изборот на лекот, дозата и начинот на примена. Тие големи терапевтски парадокси се:

- почетните испитувања на лекови се извршуваат на машки лица (освен ако станува збор за женски болести), а повеќето корисници на лекови се жени;
- забрането е испитување на лекови на трудници и пошироко на жените во герминативниот период, а и тие треба да се лекуваат кога ќе се разболат;
- забрането е систематско испитување на лекови на деца, а ефикасното лекување на децата е најголемото добро дело кое може да се направи;
- недоволно се испитуваат лековите кај стари лица, бидејќи кај таа популација голема е варијабилноста, па поминува многу време од воведувањето на лекот до добивањето на сигурни параметри, а старите лица се најголеми корисници на лекови.

Периодот на бременост и лактација бараат посебно внимание од лекарот при препишувањето на лекови затоа што историските искуства се многу непријатни и неповолни и може да предизвикаат несогледливи последици за мајката, плодот или доенчето (Balkanov et al., 2019; Varagić & Milošević, 2005).

Препишување на лекови во бременост

Секое давање на лек во периодот на бременоста има потенцијална опасност за појава на директни и индиректни токсични (тератогени) ефекти на плодот. Епидемиолошки докажано е дека околу 25 % од нарушувањата на интраутериниот развој се јавуваат како последица од генетски предиспозиции, а 2-3 % настануваат како резултат од употреба на лекови во текот на бременоста.

Физиолошки промени во текот на бременоста

Во текот на бременоста настануваат следните физиолошки промени:

- количеството на течноста во телото на бремена жена се зголемува за околу 8 литри од кои 80 % отпаѓа на екстрацелуларниот простор. Зголемувањето на количеството на течности започнува после 6-8 недели од гестацијата, а максимални вредности достигнува после 32 недела од гестацијата. Како резултат на тоа волуменот на крвта се зголемува за околу 1/3 заради што концентрацијата на хемоглобинот е намалена и често кај бремените жени имаме појава на анемија. Исто така, како последица на зголеменото количество на течности, во бременоста имаме и намалување на концентрациите на лековите во плазмата ако тие се даваат во стандардни дози;

- минутниот волумен на срцето е зголемен за околу 30 % со што се зголемува и срцевата фреквенција;
- протокот на крвта низ бубрезите се зголемува за околу 50 %, а со тоа и клиренсот на креатинин. Тоа е причината за зголемена брзина на елиминација на лековите преку бубрезите;

- зголемен е протокот на крвта низ утерусот и градите;
- намален е протокот на крвта во мускулите;
- кај бремените жени, поради зголемените концентрации на прогестеронот во плазмата, намален е гастроинтестиналниот моторитет со што е забавена ресорпцијата на перорално примените лекови;

- масното ткиво се зголемува за 4-5 kg. Поради тоа липосолубилните лекови постигнуваат помали концентрации во плазмата и побавно се излучуваат;

- концентрациите на серумските албумини се намалени, па поради тоа доаѓа до зголемување на слободната фракција на лекот во плазмата што е значајно за лековите со мала терапевска ширина и со висок степен на врзување за протеините од плазмата (на пример, антиепилептици).

Плацентата е бариера која го штити плодот од навлегување на лековите во крвотокот на плодот. Меѓутоа, најголем број на лекови минува низ плацентата и тоа по пат на проста дифузија.

Фази од развојот на плодот

Фетусот различно реагира на присуството на лековите (како штетни супстанции) во зависност од фазата на развојот во која се наоѓа. Разликуваме три временски периода или фази од развојот на плодот:

- Фаза на бластоцитоза која трае 10-14 дена по оплодувањето. Во оваа фаза ембрионот реагира според принципот „сè или ништо“ што значи дека или умира или оштетените клетки се надоместуваат со нови недиференцирани клетки;

- Фаза на ембриогенеза или, пак, органогенеза која трае од 18-тиот до 60-тиот ден на бременоста (почнува недела дена по престанокот на менструацијата, а завршува со 8-та недела од бременоста). Тератогените супстанции предизвикуваат функционални или структурни малформации, додека оштетувањата со посилен интензитет може да предизвикаат и пометнување. Најкритичен период за настанување на конгениталните малформации е периодот помеѓу 33-тиот и 45-тиот ден по последната менструација;

- Фаза на фетален раст и созревање која започнува по завршувањето на ембриогенезата и трае до породувањето. Во овој период, тератогените супстанции може да предизвикаат оштетување на растот и на функционалниот развој на феталните органи. Органи кои се изложени на најголем ризик во овој период се ЦНС, имунолошкиот систем, коскениот систем и половите органи.

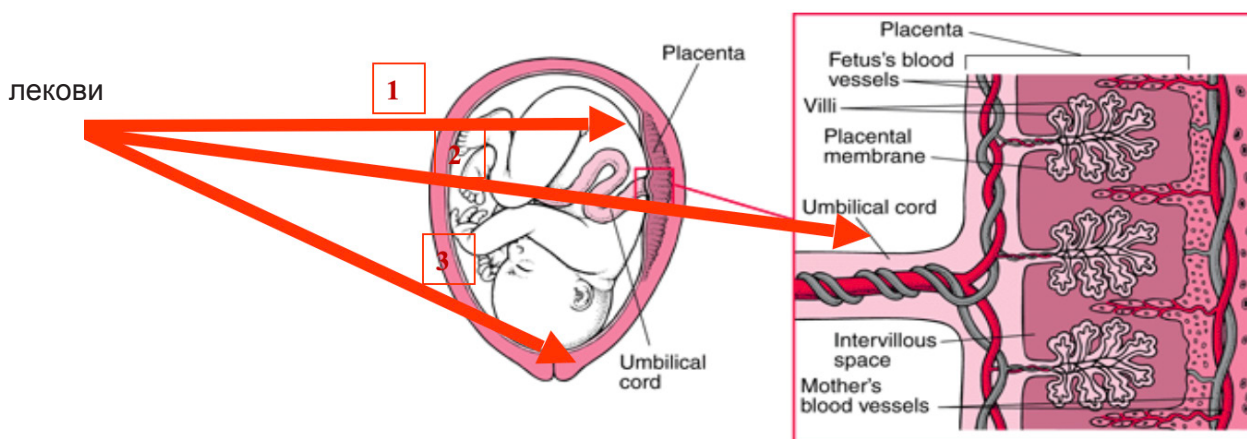
Лековите како потенцијални штетни супстанции

Лекови чија молекулска тежина е под 400 Dalton-и и лекови кои се липосолубилни лесно ја минуваат плацентарната бариера. Најголем број лекови имаат тежина под 400 Dalton-и (250-400). Врз преминот на лековите низ плацентата влијаат следните фактори:

- степенот на врзување на лекот за протеините од плазмата;
- протокот на крвта низ организмот на мајката и фетусот;
- расположливата површина на плацентата преку која се врши размена на крвта;
- метаболните активности на плацентата.

Лековите (слика 15) може да дејствуваат штетно врз плодот преку три механизми:

1. лекови кои дејствуваат директно на плодот и предизвикуваат оштетување, ненормален раст или смрт на плодот;
2. лекови кои дејствуваат на плацентата и предизвикуваат констрикција со намалување на исхрана и оксигенација на плодот;
3. лекови кои дејствуваат на мускулатурата на утерусот, предизвикуваат констрикција и индиректни оштетувања на плодот.



Слика 15. Можни места на дејствување на лековите (Balkanov, 2019)

Препишување на лекови во бременост

Во текот на бременоста препишувањето на лекови треба да биде крајно рестриктивно, особено во текот на првите 3 месеци. Во тој период треба да се избегнуваат сите лекови (Guyton & Hall, 2008).

Имајќи предвид дека здравјето на мајката е приоритет, можно е препишување на лекови во бременоста со кои очекуваната полза за мајката е значително поголема од можниот ризик за фетусот.

При препишувањето на лекови во бременост треба да се има предвид:

- да се препишуваат по можност само лекови кои се докажано безбедни во бременост;
- на трудници не треба да им се препишуваат нови лекови кои се во постмаркетиншка фаза на следење на несаканите реакции;
- дозите на лековите треба да бидат најмали ефикасни дози;
- должината на терапијата треба да е што пократка.

Кај некомплицирана бременост често се препишуваат лекови за ублажување на тривијални благи симптоми како антациди и антиеметици.

Кај комплицирана бременост се препишуваат:

- пеницилини и цефалоспорици – за лекување на неспецифични инфекции;
- изонијазид, рифапмицин и етамбутол – за лекување на туберкулоза;
- метилдопа – за прееклампсија;
- антикоагулантна терапија се спроведува со хепарин;
- антихистаминици, лекови од групата на фенотијазини, инфузии раствори за рехидратација – при повраќање;
- токолитички, бета 2 агонисти – за одлагање на предвремено породување.

Бројот на лекови за кои докажано се знае дека го оштетуваат фетусот и предизвикуваат аномалии е мал. Многу е поголем бројот на оние од кои се стравува дека би можеле да предизвикаат некакво оштетување (постојат индикации врз основа на експерименти на животни).

Според тератогениот потенцијал сите лекови се поделени во 5 групи:

• А: лекови безбедни во бременост, дури и во првите 3 месеци. За овие лекови постојат докази од контролирани клинички испитувања на трудници. Во оваа група се вбројуваат: витамини, минерали, фолна киселина;

• В: лекови безбедни кај животни, но нема контролирани студии на трудници. Ризикот за тератогено дејство е мал, а користа за мајката голема. Во оваа група се вбројуваат: пеницилини, цефалоспорици, макролиди, H₂ антагонисти за хиперацидитет, хумани инсулини;

• С: лекови тератогени за животни, но нема податоци за трудници. Ризикот за тератогено дејство не може да се исклучи, но користа од лекот за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за фетусот. Во оваа група се вбројуваат: гентамицин, антитуберкулотички, котримоксазол, антагонисти на калциум, антиепилептици;

• D: лекови тератогени за животни, а има податоци за ризици кај фетусот. Сепак, лекот може да се примени во исклучителни случаи кога е потребно да се заштити мајката. И кај оваа група на лекови потенцијалната корист треба да е поголема од очекуваниот ризик. Во оваа група се вбројуваат: сите антибиотици од групата на аминогликозиди освен гентамицин, бета блокатори, АКЕ инхибитори, орални антикоагуланси;

• X: лек кој е контраиндициран во бременост. Податоците од анималните студии и клиничката пракса укажуваат дека ризикот од оштетување на плодот е јасно поголем од каква било корист која може да ја има мајката од примената на лекот. Во оваа група на лекови се вбројуваат: цитотоксични лекови, тетрациклини, статини, бензодиазепини.

Препишување на лекови во период на лактација

Почнувајќи од раѓањето (неонатална возраст) па и понатаму, доењето и исхраната со мајчино млеко е дефинитивно исхрана од прв избор. Доењето овозможува оптимална исхрана на новороденчето и доенчето, заштита од бројни инфекции, помага во созревањето на гастроинтестиналните функции, превенира сензибилизација на туѓи белковини и го намалува морталитетот на доенчињата.

Млекото на секоја мајка е најпогодно за нејзиното доенче. Доењето не претставува само обезбедување на храна, туку и чувство на заштита, грижа, љубов како и социјална стимулација на новороденчето (воспоставување на врска мајка-дете).

Мајчиното млеко содржи над 300 различни состојки, а една од најважните работи е тоа што неговиот биохемиски состав се усогласува според потребите на доенчето во фазите на неговиот раст и развој.

Мајчиното млеко го подобрува имунитетот на доенчињата, превенира од појава на алергии, го заштитува детето од бактерии, вируси и други инфекции кои може да се најдат во организмот на мајката.

Многу лекови кои ги зема мајката преминуваат од крвотокот во млекото, а со доењето во организмот на доенчето. Меѓутоа, реалната опасност од лекови е далеку помала во текот на доењето затоа што во млекото се наоѓаат само неколку проценти од дозата која ја зема мајката. Сепак, и тие мали количини може да им пречат на новороденчињата со мала телесна тежина или на предвремено родените деца.

Во период на лактација на мајките не треба да им се препишуваат следните лекови:

- сулфонамиди, затоа што може да предизвикаат хемолитична анемија;
- тетрациклини, затоа што го нарушуваат развојот на дентинот и забите;
- флуорохинолон, затоа што се таложат во зглобовите и тетивите;
- метронидазол, затоа што го загорчува млекото, па бебето одбива да цица;
- психофармаци, затоа што предизвикуваат поспаност кај доенчето;
- антитиреоидни лекови, затоа што ја нарушуваат функцијата на тиреоидеата;
- гликокортикоиди, затоа што ја намалуваат функцијата на надбубрегот кај доенчињата.

Лачењето на млеко го намалуваат: бромокриптин, естрогени и гестагени и тиазидни диуретици, па затоа и овие лекови не треба да им се препишуваат на жените што дојат.

40. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ ДЕЦА

Децата се ризична група од повеќе причини. При препишување на лекови кај деца, треба да се има предвид следното:

- организмот на детето бурно се развива и расте, па лековите кои кај возрасни немаат никакви несакани реакции, може да го нарушат растот и развојот кај децата или да ги нарушат механизмите на терморегулација, координација на мускули и друго;

- лековите долго не смеат да се испитуваат на деца, па постојат бројни ограничувања за повеќе групи на лекови, сè додека не се приберат докази за нештетноста на некој нов лек за организмот на детето;

- децата се големи потрошувачи на лекови, посебно антибиотици, антипиретици и аналгетици, поради што познавањето на рационалната фармакотерапија е значајна за правилно и соодветно користење на лековите во детската возраст.

Еден од главните проблеми за примена на лековите кај деца е недостаток на резултати од контролирани клинички студии кај оваа група на пациенти. Заради етичките принципи,

постојат сосема мал број на клинички испитувања каде се вклучени деца под 12-годишна возраст. Недостатокот на податоците од клиничките студии во врска со дозирањето на лековите кај оваа популација го зголемува ризикот од предозирање со појава на несакани реакции или опасност од субдозирање на овие препарати со намалени терапевски ефекти (Balkanov et al., 2019; Varagić & Milošević, 2005).

Фармакокинетски особености кај децата

Апсорпција

Дигестивниот тракт на новороденото дете почнува да функционира со првото цицање на млекото. Празнењето на желудникот во почетокот е бавно и невоедначено. Дури во шестиот месец од животот на новороденото дете состојбата се стабилизира. Перисталтиката на цревата е непредвидлива и врз неа најмногу влијае составот на храната која новороденчето ја прима.

Кај новороденчињата, податоците за тоа како моталитетот на цревата дејствува врз апсорпцијата на лековите кои се земаат преку уста се многу инсуфициентни.

Детето доаѓа на свет со неутрален состав на желудочната содржина. Во првите 3 месеци pH на желудникот е нестабилен и варира. Дури по втората година од животот, pH на желудникот се стабилизира и ги достигнува вредностите како кај возрасните.

Други фактори кои може да дејствуваат врз апсорпцијата на лековите кај децата се: малапсорпцијата, повраќањето и коликите.

Дистрибуција

Кај новородените деца содржината на телесната вода е значително поголема во однос на содржината на телесната вода според телесната маса кај возрасните. Поголем е и односот на екстрацелуларната течност во однос на интрацелуларната течност, за разлика од кај возрасните. Содржината на мастите кај децата е помала во однос на таа кај возрасните. Масата на скелетните мускули е за 25 % помала во однос на масата на скелетните мускули според телесната маса на возрасните. Големината и телесната маса на некои органи (мозок, црн дроб и бубрези) е значително поголема кај децата во однос на возрасните.

Кај децата, за разлика од возрасните, постојат значајни варијации на pH на крвта, регионалниот проток на крвта и општоацидобазниот статус, посебно изразено во првите неколку дена од животот. Кај новородените деца многу често се јавува хипоксемија која е поврзана со падот на pH на крвта, што од своја страна резултира со менување на врзувањето на јонизирани лекови за белковините. На пример, варијациите на pH од 0,2 до 0,25 кои може често да се јават кај децата, предизвикуваат големи разлики во врзувањето на лекот фенотимол за протеините од плазмата.

Нивото на вкупните белковини кај новородените е помало во однос на возрасните. Нивото на албумините кај децата, исто така, е пониско во однос на возрасните. Намаленото ниво на вкупни белковини и албумин е главната причина за разликата во степенот на врзување на лековите за плазматските протеини кај децата и возрасните.

Кај новороденчињата, посебно во првите денови по породувањето, во зависност од исхраната, се зголемува нивото на масните киселини. Масните киселини може да истиснат некои лекови од белковините.

Хипербилирубинемията може да го наруши врзувањето на лековите за белковините преку истиснување на лековите од албумините и обратно.

Биотрансформација

Кај новороденчињата и кај малите деца докажани се нарушувања во функцијата на ензимите на црниот дроб. Активноста на сите хидролитички ензими е намалена во првите 12 месеци од животот. Исто така, докажана е значително намалена активност на ацетилхолинестеразата и псевдохолинестеразата, како и намалена активност на митохондријалните оксидаци, на пример активноста на цитохром Р-450 која е намалена кај децата за 50 % во однос на возрасните.

Елиминација

Иако масата на бубрегот во вкупната телесна маса кај новороденото е поголема во однос на возрасните, овој орган кај новороденото не е зрел и сите функции му се намалени. Функциите на бубрезите се стабилизираат дури после 6 месеци од животот.

Веднаш по раѓањето брзината на гломеруларната филтрација изнесува 2-4 ml/min. Два до три дена по раѓањето брзината на гломеруларната филтрација расте на 8-20 ml/min.

Тубуларната функција кај оваа популација, исто така, е намалена во однос на возрасната популација. Намалена е и пасивната реапсорпција.

Кај новородените деца не е воспоставен ниту дневниот ритам на реналната функција, кој се нормализира по неколку месеци.

Имајќи ги предвид сите овие факти, може да заклучиме дека детето не е мал човек, па нему не смеат да му се препишуваат исти лекови како и кај возрасните, поради видливите разлики. Меѓутоа, кога е во прашање дозата, општоприфатен став е дека детето, всушност, е мал човек и затоа на децата им се даваат истите лекови како и кај возрасните, само во помали дози.

Препишување на лекови кај деца

При препишување на лекови за деца основни проблеми се:

- избор на лек;
- одредување на дозата;
- избор на облик на лекот;
- начин на примена.

Избор на лек

Изборот на лек кај децата треба да се прави со познавање на главните механизми на дејството на лековите и профилот на несаканите реакции кои не смеат да ја нарушуваат функцијата на раст и развој. Освен тоа, новороденчињата и доенчињата се многу чувствителни на нарушувањата на рамнотежата на електролити и течности.

Избор на доза за деца

Дозата за децата се одредува како дел од дозата за возрасни. Поаѓајќи од дозата за возрасни, со корекција врз основа на неколку критериуми како што се возраст, телесна тежина и телесна површина, се пресметува кој дел од дозата за возрасен е соодветна за апликација кај деца. Посебно треба да се внимава на дозирањето на лекови кај новороденчиња во првите 30 дена од животот, поради зголемениот ризик од токсичност поради неразвиена функција на бубрезите и ензимите во црниот дроб.

Постојат повеќе формули за пресметка на дозите кај децата, кои вклучуваат возраст,

телесна тежина и телесна површина, но битно е да се нагласи дека во овој период (од раѓање до пубертет) најдобро е дозата да се пресметува според тежината на детето, сè додека детето не достигне тежина од 50 kg.

Формули за пресметка на дозата за деца

1. Одредување на дози за деца според возраст:

Јунгова формула

$$\text{доза за дете} = \text{доза за возрасен} \times \frac{\text{возраст (години)}}{\text{возраст (години)} + 12}$$

Фридова формула

$$\text{доза за дете} = \text{доза за возрасен} \times \frac{\text{возраст (месеци)}}{150}$$

2. Одредување на дози за деца според телесна тежина:

Се користи најмногу кога дозите може да се изразат во mg/kg телесна тежина. Треба да се има предвид дека децата имаат побрз метаболизам од возрасните. За подебели деца пресметаните дози по овој критериум би можеле да бидат превисоки, па затоа треба да се служиме со таблица за идеална тежина во однос на висината и возраста.

Кларкова формула

$$\text{доза за дете} = \text{доза за возрасен} \times \frac{\text{тежина на дете (kg)}}{75}$$

3. Одредување на дози за деца според телесна површина

Овој тип на пресметување дава најадекватни дози за деца. Се поаѓа од тоа дека возрасно лице од 70 kg има телесна површина од 1.8 m². Според таблиците, дете од 3 kg има 10 % од телесната површина на возрасен, од 6 kg има 15 %, од 10 kg има 22 %, од 20 kg има 40 %, а од 30 kg има 51 % од телесната површина на возрасен.

Формула за пресметка

$$\text{доза за дете} = \text{доза за возрасен} \times \frac{\text{телесна површина на детето (m²)}}{1.8}$$

Облик на лек

Обликот на лекот треба да се прилагоди на возраста на детето. За новороденчиња (првите 30 дена), доенчиња (1-12 месеци) и мали деца (1-5 години) лековите кои може да се даваат орално се подготвуваат во некој од течните фармацевтски облици како капки, раствори, суспензија со прифатлив вкус кој нема да создава аверзија од примената на лекот и со нив се приложува градуирана капалка или мала лажичка за да нема грешки во дозирањето.

Пат на внесување

Најприфатлив начин за апликација на лекови кај деца е пероралниот кој не е инвазивен. Но, понекогаш кај децата има потреба и од друг начин на апликација на лековите, како:

1. Интрамускулна апликација:

Интрамускулната апликација не е пожелна кај новородените. Доколку кај деца до 2 години има потреба од давање на лекот по парентерален пат, се користи i.v. пат и тоа вена на теме, рака или нога.

Глутеалните мускули се недоволно развиени додека детето не прооди (во првата година од животот), па затоа i.m. лекот се дава во вентро-глуталениот или бутен мускул.

Секогаш кога е можно кај децата треба да се избегнуваат болни i.m. инјекции.

2. Ректална апликација:

Со ректална апликација се добиваат значително повисоки концентрации на одредени лекови од концентрациите кои се добиваат кај возрасните. На пример, диазепамот и теофилинот кај деца извонредно се апсорбираат и во последните неколку години овие препарати со успех се користат кај децата во облик на микроклизми.

3. Примена на лековите преку кожа:

Кожата кај малите деца е нежна, со тенок епидермален слој и е добро хидратирана. Кожата претставува многу послаба бариера кај децата отколку кај возрасните. Кај малите деца преку кожата лесно се апсорбираат различни отрови, вклучувајќи ги и инсектицидите кои се присутни во шампоните против вошки.

Терапија за фебрилни состојби кај деца

За третман на фебрилни состојби кај деца се препишуваат:

- Парацетамол во доза од 15mg/kg/ден како ударна доза, а потоа на секои 4-6 часа по 10mg/kg, поделено на 8 часа или по потреба;
- Ибупрофен во доза од 7mg/kg/ден, поделено на 8 часа или по потреба.

Ацетил салицилна киселина (аспирин) е контраиндицирана кај мали деца поради можноста за појава на Рејов синдром кој се карактеризира со хепатотоксичност, вообичаено без појава на жолтица и брзо прогресиращка енцефалопатија.

41. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ СТАРИ ЛИЦА

Популацијата на стари лица (над 60 години) или многу стари лица (над 80 години) претставува ризична група која бара посебно внимание при препишувањето на лекови. Во текот на стареењето се менува осетливоста на организмот на лекови, особено кон лековите кои дејствуваат на ЦНС и се забавува елиминацијата на лековите од организмот поради намалената функција на бубрезите (Visovsky et al., 2022; ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002).

Возрасно-зависни промени во физиолошките функции кај стари лица

Во текот на стареењето настануваат следните физиолошки промени:

- количеството на телесни течности во телото на старите лица се намалува;
- намалената содржина на вода во организмот доведува до атрофија на ткивата и сразмерно се зголемува масното ткиво;
- циркулацијата на крвта низ виталните органи се намалува, а тоа е причина за намалена брзина на елиминација на лековите преку бубрезите и затоа постои потреба за намалување на дозата. Во прилог на тоа одат и намалената бубрежна маса и намалената ренална тубуларна функција;
- концентрациите на серумските албумини се намалени.

Како последица на намаленото количество на течности и забавената елиминација, кај старите лица имаме зголемени концентрации на лековите во плазмата, ако тие се даваат во стандардни дози како за возрасни.

Препишување на лекови кај стари лица

Старите лица често заболуваат од повеќе хронични болести истовремено, како ревматоиден артритис, дијабетес, атеросклероза, хипертензија и друго, а таа состојба бара истовремено комбинирање и земање на повеќе лекови, што само по себе го зголемува ризикот за појава на поголем број несакани реакции, како и тежината на несаканите реакции. Покрај тоа што се менува осетливоста на организмот кон лекови, стареењето е исто така и голем ризик фактор, што бара посебно внимание при препишувањето на лекови кај стари лица. На пример:

- старите лица особено се чувствителни на нефротоксични лекови и на дехидратација;
- акутна болест – може нагло да го намали реналниот клиренс и да ја зголеми токсичноста на лековите со мала терапевска ширина, како на пример дигиталис;
- нарушените ментални способности, функции на сетилата и координација на мускулите кај старите лица, доведува до тоа старите лица често да имаат потешкотии редовно и точно да ја земаат терапијата која им се препишува.

Рационалната фармакотерапија кај стари лица е од огромно значење. Препишувањето на голем број лекови е проблем. Треба да се има предвид дека лековите не може да бидат замена за квалитетна нега, исхрана и социјален статус (Young & Koda-Kimble, 1995). Така, на пример:

- ако нозете малку отекуваат, не треба веднаш да се препише диуретик, туку да се овозможи движење и да се советува користење на еластични чорапи;
- разновидната исхрана не може да ги замени потребите за внес на мултивитамины;
- осаменоста и тегобите кои произлегуваат од неа, како главоболка, несоница, депресија и слично, не треба долгорочно да се решаваат со аналгетици и психофармаци.

Ограничување во изборот на лекови

Според препораките на СЗО:

- не треба да им се препишуваат на стари лица следните лекови:
 - ✓ фенилбутазон – поради опасност од апластична анемија;
 - ✓ пентазоцин – затоа што предизвикува конфузна состојба;
 - ✓ хлорпропамид – затоа што настанува долготрајна хипогликемија;
 - ✓ нитрофурантоин – поради тоа што предизвикува периферна невропатија.
- треба да се намали дозата кога се препишуваат следните лекови:
 - ✓ аминогликозидни антибиотици – поради ототоксичност и нефротоксичност;
 - ✓ дигоксин – поради зголемена општа токсичност (кардијална, неврална);
 - ✓ тироксин – поради кардиотоксичност (инфаркт!);
 - ✓ витамин D – поради нефротоксичност;
 - ✓ метоклопрамид – поради појава на чести конвулзии.

Несакани реакции на лекови кај стари лица

Профилот на несакани реакции на лековите значително се разликува од оној што се среќава кај младите и средовечни луѓе. Најчести несакани реакции од лекови кај стари лица се:

- ментална конфузија најмногу предизвикуваат психофармаци, хипнотици, антихолинергици;
- падовите и фрактурите може да бидат последица од препишување на лекови кои предизвикуваат хипотензија, како АКЕ инхибитори, вазодилататори;
- опстипацијата е чест и долготраен проблем кај старите лица, но примарно не е предизвикана од лекови, туку од неадекватна исхрана и намалено движење и тоа треба да се регулира со избор на храна и шетање. Сепак, лекови како верапамил, трициклични антидепресиви и антихолинергици, може да бидат причина за акутна опстипација;
- ретенција на урина како несакан ефект предизвикуваат антихолинергичките лекови што може да биде посебно опасно кај стари лица од машки пол со зголемена простата;
- крвање од желудник е карактеристичен несакан ефект на сите НСАИЛ, особено аспирин, но ова несакано дејство е повеќе изразено кај стари лица, особено ако постои ренална инсуфициенција или болести на срцето;
- оштетување на коскената срцевина значително почесто се јавува кај старите лица, особено при примена на некои лекови како сулфонамиди, миансерин. Затоа овие лекови кај стари лица треба да се избегнуваат.

Приоритети и упатства

Имајќи предвид дека старите лица боледуваат во исто време од повеќе болести, неопходно е да се постават приоритети при лекувањето и препишувањето на лекови, при што треба да се имаат предвид следните принципи:

- прво треба да се лекува акутната болест или нарушувањата кои може брзо да се поправат;
- без воздржување да се препишуваат антибиотици, антикоагуланси или кортикостероиди кога тоа е индицирано;
- да се подобри општата состојба, на пример хидратација преку земање на течности или инфузија;
- да се отстрани болката со давање на аналгетици;
- да се разгледа можноста за лекување на придружните болести, како на пример хипертензија, кои се фактор на ризик за тешки компликации.

Избор на лек и препишување на рецепт

При избор на лекот и препишување на рецепт треба:

- внимателно да се процени состојбата на болниот, постоењето на поранешни болести и лекови кои ги зема;
- болниот да се гледа интегрално, а не како збир на болести и симптоми;
- да се намали изборот на лекови на ефикасни и докажано безбедни кај стари лица;
- дозата треба во почетокот да се намали за 50 % во однос на дозата кај млади лица, а потоа да се прилагодува;
- режимот на дозирање треба да се упрости, односно да не се препишуваат повеќе од 3 лека истовремено и по можност тие да се даваат 1-2 дневно;
- да се нагласи дека лековите треба да се земаат со полна чаша вода затоа што може да предизвикаат оштетување на ткивата;
- упатството за користење на лекот на болниот да му биде напишано прецизно и разбирливо;
- да се избегнува препишување на $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{4}$ таблета, капки или раствор затоа што се можни грешки при одмерувањето и броењето.

42. ПРЕПИШУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ КАЈ ХРОНИЧНИ БОЛЕСТИ НА БУБРЕЗИ И ЦРН ДРОБ

Препишување на лекови кај хронични болести на бубрези

Хроничната болест на бубрезите влијае врз елиминацијата на лековите и на другите фармакокинетички процеси: ресорпција, дистрибуција и неренален клиренс, т.н. метаболизам (Katzung et al., 2013; Guyton & Hall, 2008).

На лекарите треба да им биде познато за кои најчесто препишувани лекови е потребно адаптирање на дозата и дозирањето кај бубрежни болни. Праксата покажала дека грешките се чести и дека понекогаш предизвикуваат несакани реакции и влошување на терапискиот исход од болеста. За да се избегнат грешки, дозирањето на лекови кои се елиминираат преку бубрези треба да се усогласи со клиренсот на креатинин или гломеруларната филтрација (Pannu et al., 2008).

Врз основа на гломеруларната филтрација, хроничната болест на бубрезите е класифицирана во 5 степени (табела 23).

Табела 23. Класификација на хронична болест на бубрези (Balkanov et al., 2019)

степен	Опис	GFR ml/min/1.73 m2
1	нормална или зголемена	> 90
2	благо намалена GF	60-89
3	умерено намалена GF	30-59
4	тешко намалена GF	15-29
5	ренална инсуфициенција (неопходна дијализа)	< 15

Степенот на ренална инсуфициенција се одредува преку определување на клиренсот на креатинин и концентрацијата на креатинин во серумот. Според овие параметри, реналната инсуфициенција може да се класифицира како блага, умерена и терминална (табела 24).

Табела 24. Класификација на ренална инсуфициенција (Balkanov et al., 2019)

Ренална инсуфициенција	Клиренс на креатининот	Креатинин во серумот
Блага	20-50 ml/min	150-300 $\mu\text{mol/l}$
Умерена	10-20 ml/min	300-700 $\mu\text{mol/l}$
Терминална	10 ml/min	700 $\mu\text{mol/l}$

Општи принципи на прилагодување на дозата на одржување

Општи принципи на прилагодување на дозата на одржување се:

- намалување на дозата за одржување, со задржување на нормалниот интервал на дозирање;
- продолжување на интервалот помеѓу дозите, со задржување на нормалните дози;
- комбинација од двете претходни;
- ударните дози не треба да се менуваат кај пациенти со бубрежна инсуфициенција;
- премин на континуирана венска инфузија, со користење на вредностите за клиренсот на лековите од плазмата или, пак, на константата на елиминацијата.

Специјални упатства за клиничката пракса се:

- да се праша болниот дали зема некој лек што се издава без лекарски рецепт или препарат на растителна база, за да се провери дали тие навистина се индицирани и да се процени можноста од нивна интеракција со терапијата која е неопходна да ја прима;
- да се избегнува препишување на лекови со токсични метаболити, односно да се избере најмалку нефротоксичен лек по можност;
- лекарите треба да знаат дека лековите чии метаболити се активни може да ги засилат фармаколошките дејства кај болни со бубрежна инсуфициенција;
- дозите на лековите кои се излучуваат преку бубрези да се адаптираат според реналната функција и реакцијата на болниот;
- кога е потребно, да се следи концентрацијата на лекот во плазмата со што ќе се даде дополнителен придонос во контролата на ефективноста и токсичноста на терапијата.

За неколку групи на лекови кои се најчесто препишувани, како што се антихипертензиви, орални антидијабетици, антибиотици, аналгетици и статини, постојат посебни препораки за препишување кај болни со ренална инсуфициенција.

Антихипертензиви

Најчесто препишувани лекови за третман на хипертензија се: АКЕ инхибитори, антагонисти на AT-1 рецепторите, тиазидните диуретици, диуретиците кои дејствуваат на Хенлеовата петелка и бета блокаторите.

1. АКЕ инхибитори и антагонисти на AT-1 рецепторите се лекови од 1 линија за терапија на хипертензија кај болни со дијабетес тип 1 и 2 и протеинурија или рана болест на бубрези. Тие го намалуваат крвниот притисок, ја намалуваат протеинуријата, ја забавуваат прогресијата на болеста на бубрезите и дејствуваат кардиопротективно. На почетокот (поради инхибиција на RAS) може да предизвикаат минливо зголемување на креатининот во серумот, особено ако се земаат истовремено со НСАИЛ.

Ако зголемувањето не е поголемо од 30 %, терапијата може безбедно да се продолжи, а нивото на креатинин се враќа на почетното за 6 недели.

Ако нивото на креатинин е повисоко од 30 %, треба да се прекине терапијата.

2. Тиазидните диуретици се лекови од 1 линија на избор за терапија на некомплицирана хипертензија, но не треба да им се препишуваат на болни кои имаат креатинин > 2.5 mg/dl (220 μ mol/l) или клиренсот на креатинин е < 30ml/min. Поефикасни се во комбинација со диуретици кои дејствуваат на Хенлеовата петелка.

3. Диуретици кои дејствуваат на Хенлеовата петелка (фурсемид или буметанид) се лекови од избор на хипертензија кај болни кои имаат тешка хронична болест на бубрезите.

Додавањето на антагонисти на алдостерон (спиринолактон, еплеренон) треба да се избегнува кај болни со бубрежна инсуфициенција, поради можноста да го зголемат и така високиот ризик од хиперкалемија.

4. Бета блокаторите (атенолол, бисопролол) бараат извесно адаптирање на дозата затоа што делумно се излучуваат преку бубрези. За метопролол не е потребно адаптирање на дозата затоа што се излучува преку херап и токму затоа претставува лек од избор кај болни со бубрежна инсуфициенција.

Орални антидијабетици

Најчесто препишувани орални антидијабетици во пракса се: метформин, глибенкламид и глипизид.

1. Метформин е лек од избор за дијабетес тип 2 кој бара најголемо внимание затоа што се излучува преку бубрезите во висок процент (90-100 %). Не се препорачува негово препишување кај болни со бубрежна инсуфициенција, ако креатининот во серумот е зголемен. Исто така, не се препорачува негово препишување и кај болни со хронична инсуфициенција на срце. Метформинот има склоност да предизвика лактичка ацидоза, што може да биде сериозна компликација. Тоа може да се избегне на два начина: да се почне со мали дози и да се следи реакцијата и подносливоста на болниот или да се прекине со терапија и да се замени со деривати на суфонилуреа кои вообичаено се даваат кај болести од 1 и 2 степен. Деривати на сулфонилуреа треба да се избегнуваат и кај болести од 3 до 5 степен на бубрежна инсуфициенција.

2. Глибенкламид е лек кој дава еден активен метаболит кој се излучува преку бубрезите и неговата кумулација може да предизвика тешка хипогликемија. Затоа, неговата употреба е ограничена само на болни од 1 и 2 степен на бубрежна инсуфициенција.

3. Глипизид е лек кој нема активни метаболити и може да се дава безбедно кај болни со бубрежна инсуфициенција.

Антибиотици

Употребата на антибиотици кај болни со бубрежна инсуфициенција се третира различно, во зависност од улогата на бубрегот во неговото излучување.

Се препорачува намалување на дозата или продолжување на дозниот интервал кај болните со хронична болест на бубрези на антибиотиците кои се елиминираат непроменети преку бубрезите, како: аминокликозиди, ампицилин, цефуроксим, ципрофлоксацин, флуконазол и кларитромицин.

При примената на антибиотиците азитромицин, цефтриаксон, доксициклин, хлорамфеникол, клиндамицин и ванкомицин, дозите не треба да се менуваат.

Аналгетици

Кај болните со бубрежна инсуфициенција од 4 и 5 степен, опиоидните аналгетици (морфин, петидин, трамадол и кодеин) може да предизвикаат депресија на ЦНС и дишењето. Исто така, кај овие пациенти употребата на овие лекови може да доведе до кумулација на нивните метаболити, што би значело и појава на поизразени несакани реакции. Кај болните чиј клиренс на креатинин е $< 50 \text{ ml/min}$, се препорачува намалување на дозата на морфин и кодеин за 50-75 % и избегнување на ретард облици на трамадол.

Парацетамолот кај лица со бубрежна инсуфициенција може да се користи нормално, без посебни ограничувања.

НСАИЛ се контраиндирани кај болни со бубрежна инсуфициенција затоа што може да предизвикаат најтешки нарушувања на функцијата на бубрезите, како на пример: акутна ренална инсуфициенција, нефротски синдром со интерстицијален нефритис и папиларна некроза. Преостанати несакани реакции кои може да ги предизвика оваа група на лекови се: намалено излучување на калиум што доведува до хиперкалемија, намалено излучување на натриум што како последица може да резултира со развој на периферни едеми, зголемен крвен притисок и декомпензација на срцева инсуфициенција. НСАИЛ ги намалуваат и антихипертензивните дејства на АКЕ инхибиторите, антагонистите на АТ-1 рецепторите и бета блокаторите.

Статини

Статините се лекови кои се користат во терапија на покачено ниво на масти (холестерол). Кај болни со бубрежна инсуфициенција при препишување на лекови од групата на статини потребна е корекција на дозата, освен за аторвастатин. Корекциите во дозирањето кои треба да се направат се дадени во табела 25.

Табела 25. Препорака за корекција на дози на статини кај болни со бубрежна инсуфициенција (Balkanov et al., 2019)

Лек	Нормална доза	Препорака за корекција
Pravastatin	10-20 mg/ ден	да се почне со 10 mg/ ден, ако гломеруларната филтрација е < 30 ml/min/1.73 m ²
Rosuvastatin	5-40 mg/ ден	да се почне со 5 mg/ ден, ако гломеруларната филтрација е < 30 ml/min/1.73 m ² , макс. 10 mg
Simvastatin	10-20 mg/ ден	да се почне со 5 mg/ ден, ако гломеруларната филтрација е < 10 ml/min/1.73 m ²

Преостанати лекови

При препишување на блокатори на протонска пумпа (есомепразол, ланзопразол, омепразол) кај болни со бубрежна инсуфициенција не е потребна корекција (намалување) на дозата.

При препишување на H₂ антихистаминици (фамотидин, ранитидин), како и при препишување на метоклопрамид (антагонист на допамински рецептори) кај болни со бубрежна инсуфициенција, потребно е намалување на дозата. Корекциите во дозирањето кои треба да се направат се дадени во табела 26.

Табела 26. Препорака за корекција на дози на H₂ антихистаминици кај болни со бубрежна инсуфициенција (Balkanov et al., 2019)

Лек	Нормална доза	Препорака за корекција
Famotidin	20-40 mg навечер	ако гломеруларната филтрација е: o > 50 ml/min, се ординира 50 % од дозата o 10-50 ml/min, се ординира 25 % од дозата o < 10 ml/min, се ординира 10 % од дозата
Ranitidin	150-300 mg навечер	ако гломеруларната филтрација е: o > 50 ml/min, се ординира 75 % од дозата o 10-50 ml/min, се ординира 50 % од дозата o < 10 ml/min, се ординира 25 % од дозата
Metoklopramid	10-20 mg/ на 8 h	ако гломеруларната филтрација е: o > 50 ml/min, се ординира 100 % од дозата o 10-50 ml/min, се ординира 75 % од дозата o < 10 ml/min, се ординира 50 % од дозата

Преписување на лекови кај хронични болести на црн дроб

Црниот дроб е најголема жлезда во човечкиот организам, со најголем број функции, од кои поважните се: метаболичка, одбранбена и детоксикативна.

Метаболизмот на лекови, особено липофилните, зависи од адекватната функција на црниот дроб. Лековите кои имаат мала терапевска ширина може да се кумулираат кај лица со хепатална инсуфициенција, а тоа е причина за можна појава на зголемена токсичност (Rang et al., 2011).

Во хепарот крвта доаѓа од два правци:

- околу 20 % од хепатичката артерија која во хепарот внесува 20-25 % од вкупниот минутен волумен на срцето;
- околу 80 % од порталната циркулација.

Крвта во хепарот покрај корисни носи и многу штетни супстанции:

- инфективни агенси;
- проинфламаторни медијатори;
- отрови и лекови.

Процената на функционалната способност на хепарот е неопходна за да се прилагодат правилно дозите на лековите, но тоа воопшто не е лесно затоа што не постои еден поединечен тест со кој би можело со голема точност да се процени функцијата на хепарот.

Врз проценката на функционалната способност на хепарот влијаат анамнезата на болниот, резултатите од лабораториските анализи на крвта (албумин, билирубин) и протромбинското време. Зголеменото ниво на хепаталните ензими (AST, ALT) е индикатор за деструкција на хепатоцитите или индукција на ензимите, но и тие не се сигурен показател за функционалната состојба на хепарот.

За проценката на функционалната способност на хепарот најдобро е да се користи Child-Pugh класификација (табела 27) која опфаќа неколку важни параметри кои се индикатори за функционалните нарушувања на хепарот и знак на болест на црн дроб.

Табела 27. Child-Pugh класификација за проценката на функционалната способност на хепарот (Balkanov et al., 2019)

параметри	поени 1	поени 2	поени 3
Асцит	нема	Благ	умерен
Билирубин $\mu\text{mol/l}$	< 11	11-45	> 45
Албумин g/l	>35	28-35	< 28
Протромбинско време (секунди над контрола)	< 4	4-6	> 6
или INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Енцефалопатија	нема	степен 1-2	степен 3-4

Поволна околност на хепарот е неговата голема функционална резерва која долго може да ги компензира помалите отстапувања на функциите на хепарот од нормалните, па болеста на хепарот би требало да биде многу тешка, како асцит, иктерус, енцефалопатија за да се одрази врз метаболизмот на лековите.

Причините за променето дејство на некои лекови заради присутно заболување на црниот дроб се сведуваат на:

- оштетена функција на хепатоцитите што резултира со намалена метаболна способност на црниот дроб и кумулација на лековите (рифампицин и фусидинска киселина);
- намалена синтеза на албумините во црниот дроб што резултира со намалено врзување на лековите за протеините од плазмата и појава на токсични ефекти на лековите (фенитоин, преднизолон);
- нарушен механизам на прв премин низ црниот дроб што резултира со зголемени концентрации на лековите во циркулацијата;
- намалена синтеза на факторите за коагулација што резултира со продолжување на протромбинското време на оралните антикоагуланти (варфарин, фениндион);
- оштетување на црниот дроб што резултира со оштетување на церебралната функција и доведува до потенцирање на церебралната енцефалопатија (сите седативи, опиоидни аналгетици, диуретици кои доведуваат до хипокалиемија).

Евалуација на одделни лекови

Ако лекот кој треба да се препише се елиминира преку хепар, тогаш треба:

- да се види колку лекови од предвидената терапија се елиминираат по пат на метаболизам преку хепарот;
- да се одреди степенот на оштетување на хепарот според Child-Pugh класификацијата;
- да се одреди нивото на хепатални ензими во плазмата;
- да се направи ултразвучен преглед на црниот дроб;
- да се направи Doppler на vena porte;
- ако има сомнеж во степенот на оштетување на хепарот или лекот има мала терапевска ширина, треба да се намали почетната доза за 50 % и постепено, внимателно да се зголемува;
- да се разгледаат можните интеракции на новиот лек со другите лекови кои болниот ги зема.

Лековите со мала терапевска ширина кои екстензивно се метаболизираат во хепарот (над 20 % од вкупната елиминација), треба:

- сосема да се изостават (петидин);
- да се даваат со големо внимание (морфин или теофилин) на болни со тешки облици на болести.

Лековите кои имаат голема терапевска ширина и, исто така, екстензивно се метаболизираат во хепарот, треба:

- да се препишуваат внимателно;
- да се продолжи дозниот интервал;
- да се намали вкупната дневна доза.

Ако лекот се елиминира со хепатичен клиренс (помалку од 25 % од вкупниот клиренс):

- ризикот од несакани реакции е мал, доколку има голема терапевска ширина;
- ризикот е голем, доколку има мала терапевска ширина и треба многу да се внимава (пр. ламотригин).

Ако 90 % од лекот се излучуваат непроменето преку урина, тогаш мали се изгледите оштетувањето на црниот дроб да има значајна улога во евентуална кумулација на лекот и токсичност.

Болните со цироза имаат често намалена ренална функција, иако клиренсот на креатинин е нормален. Кај болните со цироза:

- клиничкото следење на фармаколошките дејства и токсичноста на лековите е многу значајно;
- може да се развијат невообичаени несакани реакции по примена на опиоидни аналгетици, бензодиазепини, НСАИЛ и диуретици.

43. ЈАТРОГЕНИ БОЛЕСТИ

Јатрогените болести се болести предизвикани од неадекватно препишување и примена на терапија. Статистички околу 5 % од акутните хоспитализации се последица од неадекватно препишување на лекови од страна на лекарите.

На светско ниво, податоците за неадекватно препишување и примена на лековите покажуваат дека:

- лековите убиваат по 1 човек на секои 5 минути, или 300 дневно;
- лековите се посмртоносни од секој вирус, дрога или тероризам заедно;
- од лекови страдаат 3 пати повеќе луѓе отколку во сообраќајни незгоди;
- лековите, генерално, поточно несаканите реакции и грешките во терапијата, се трета причина за смртност после кардиоваскуларните и малигните болести.

Најновите податоци на светско ниво за неадекватно препишување и примена на лековите ја потврдуваат сериозноста на оваа проблематика:

- бројот на смртни исходи поради грешка во дијагностичко-терапевската постапка е зголемен за 5 пати и достигнал број од околу 40.000 лица годишно;
- околу 280.000 пациенти имале нефатални последици од грешка на препишани лекови, предозирање или интрахоспитални инфекции;
- лицата кои преживеале останувале во болница 6 дена подолго отколку што е потребно.

Несаканите ефекти од лековите понекогаш може да доведат до сериозни компликации, па дури и до поставување на нова дијагноза кај болните кои консумирале одредени лекови. Понекогаш препишувањето на некои лекови е индицирано и неизбежно кај некои лица, но сепак рационалната фармакотерапија е од големо значење за подобрување на здравствената состојба и минимизирање на несаканите реакции од употребените лековите. Честата, долготрајна и неконтролирана употреба на некои лекови може да доведе до појава на јатрогена болест (табела 28).

Причинителите на јатрогените болести може да се поделат во неколку групи:

- непотребно препишување на лекови кои носат само ризик и никаква полза;
- непрецизно поставување на дијагнози кои водат до препишување на слабо целна терапија;
- несакан исход од стриктна примена на медицина базирана на докази (полипрагмазија како резултат на примена на медицина базирана на докази);
- недоволна обука на средниот медицински кадар;
- неадекватен систем на организација на целокупната здравствена служба.

Непотребното препишување на лекови е најголем проблем за појава на јатрогени болести, а најдобри примери се:

- препишување на периферни вазодилататори;
- препишување на јаки дерматостероиди за благи екземи;
- препишување на диазепам за секој траг на анксиозност;
- препишување на антибиотици за настинка, грип, ларингитис и акутен бронхитис.

Табела 28. Јатрогени болести, листа на чести примери (Balkanov et al., 2019)

Јатрогени болести – листа на чести примери	
Болест	Лекови причинители
Кушингова болест	гlikоcортикоиди
дијабетес тип 2	антидепресиви, диуретици, атипични антипсихотици, кортикостероиди
дебелина	антидијабетици, антипсихотици
интрахоспитални инфекции	антибиотици – интензивна употреба на сите групи
канцер	андрогени, естрогени, антинеопластични лекови, имуносупресиви
остеонекроза	бисфосфонати
остеопороза	гlikоcортикоиди
срцева инсуфициенција	антидијабетици (глитазони), HCAИЛ
Стивенс-Џонсонов синдром	HCAИЛ, сулфонамиди
тромбоцитопенија	хепарин
улкусна болест	HCAИЛ, гlikоcортикоиди
зависност	амфетамин, опиоидни аналгетици

Непрецизното поставување или неизвесност во поставувањето на дијагноза е, исто така, голем проблем за појава на јатрогени болести. Проблемот најчесто е кај општите лекари, бидејќи повеќето болни имаат благи и минливи тегоби, но понекогаш таквите симптоми може да бидат и први знаци за сериозни болести кои бараат клинички испитувања за да се постави точната дијагноза. Според увереноста на лекарот во сигурна дијагноза пред препишување на лековите, може да се разликуваат 3 терапевски групи:

- дијагнозата е сигурна за повеќе од 90 % случаи: антидијабетици, тиреоидни и антитиреоидни лекови, антикоагуланти, антиепилептици, антихипертензивни, кардиотоници, кортикостероиди, антиастматици, антипаркинсонски, диуретици, антидепресиви, офталмици (освен антибиотици);
- симптоматска дијагноза со повеќе од 90 % извесност за точност: експекторанти, антитусици, хипнотици, лаксанти, благи аналгетици;
- несигурна или веројатна дијагноза со повеќе од 50 % извесност за точност: пеницилини, преостанати орални антимикробни лекови, периферни вазодилатори, инхибитори на протонска пумпа, антагонисти на H₂ рецептори, дерматолошки препарати, анксиолитици, невroleптици, антимикробни лекови за око, вагинални препарати, HCAИЛ и витамини.

Полипрагмазија поради примена на медицина базирана на докази (МБД)

На прв поглед се чини парадоксално МБД да биде причина за јатрогена болест. Меѓутоа, кај старите лица над 70 години, кај кои имаме прогресивна декомпензација на еден или на повеќе органски системи и постојат многу геронтолошки фактори кои влијаат врз фармакокинетиката и фармакодинамиката на лековите, постојат услови стриктната примена на МБД да придонесе за пандемија на јатрогени болести. На пример: на болен 75-годишен пациент со благ степен на дисфункција на левата комора, хипертензија, остеоартрит на колкот и знаци на Паркинсонова болест, лекарот (според МБД) препишал:

- диуретик и АКЕ инхибитор за третман на хипертензијата и инсуфициенцијата на срцето;
- еден антипаркинсоник за да му се овозможат на лицето нормалните дневни активности;
- HCAИЛ за да се ублажи болката и да му се овозможи движење додека чека за операција на колкот.

За тоа време реалната состојба на пациентот од примената на лековите ќе биде следна:

- HCAИЛ ќе ја влоши дисфункцијата на левата комора поради задржување на соли и вода, а може да ја оштети и функцијата на бубрезите;
- поради хиперволемија ќе се зголемува левата преткомора што ќе доведе до атријална фибрилација, па потребно ќе биде да се воведат нови лекови во терапијата како варфарин и антиаритмик;
- веројатноста за развој на сериозни инфекции се зголемува и покрај тоа што сите препишани лекови поединечно, согласно МБД, докажано го продолжуваат животот, го намалуваат бројот на хоспитализации и го подобруваат квалитетот на живот.

Во ваков случај лекарот од општа пракса мора да се консултира со специјалист кардиолог пред да ја препише терапијата.

Недоволната обука на средниот медицински кадар доведува до кардинални грешки при примена на терапијата во болниците каде што најчесто се користат лекови со мала терапевска ширина.

Неадекватниот систем на организација на целокупната здравствена служба, особено преоптовареноста и сменската работа во болниците, ја зголемува инциденцата на грешки во сите етапи од дијагностичко-терапевските постапки.

Затоа европски препораки за намалување на морбидитетот од лекови се:

- континуирана едукација на медицинскиот персонал;
- развој на професионална култура;
- годишен преглед на препишувањето на секој лек;
- месечен преглед на препишување на лекови кај болни со висок ризик;
- постојано следење на акутни хоспитализации со јатрогена причина.

Проценувајќи го нивото на тогашната медицина, Молиер во 1673 година во своето дело „Вообразен болен“ напишал: „Не е опасно да се биде болен, опасно е да бидеш лекуван“. Во тоа време не ни можел да претпостави колку тоа ќе биде актуелно и ден денес.

44. ФАРМАКОЛОШКА ТЕРАПИЈА НА БОЛКА

Поим за болка

Според Меѓународното здружение за проучување на болката, таа се дефинира како непријатно чувство и емоционално искуство предизвикано од актуелното или од потенцијалното оштетување на ткивата. Болката е најчестиот симптом што пациентот го доведува кај лекарот. Таа е чест симптом којшто ги следи многу заболувања, нарушувања и оштетувања на ткивата, па се смета за важен „сигнал“ за болест. Од една страна, болката претставува одбранбен механизам, а од друга страна, таа е важен дијагностички параметар во откривањето на болестите. Таа е симптом кој на пациентите најмногу им пречи, па сосема е разбирливо тоа што низ историјата настанала изреката *Dolorem sedare divinum opus est* („Да се смири болката е божествено дело“). Доколку е со висок интензитет и/или ако е долготрајна (хронична), болката значително ги нарушува и квалитетот на животот и работната способност на пациентот. Затоа ублажувањето на болката е една од најхуманите цели на современата медицина. Откривањето на лековите против болки и нивното постојано усовршување денес се смета за еден од најголемите успеси во фармакологијата.

Класификација на болката

Болката може да се класифицира според:

- механизмот на настанување: ноцицептивна (која може да биде соматска и висцерална) и невропатска;
- должината на траење: акутна и хронична.

За терапија на болката многу е важно да се разберат невралните механизми на настанување и пренесување на болниот импулс, бидејќи аналгетиците ја намалуваат болката така што дејствуваат врз клучните места во развојот на соодветни видови на болка.

Видови на болка

Според местото на дејство на ноксите и на примарните сензорни влакна кои се активираат, ноцицептивната болка може да биде соматска и висцерална (табела 29). Соматската болка е последица од активирањето на соматските сензорни нервни влакна кои ги инервираат површинските ткива (кожа, поткожно ткиво), екстремитетите и главата. Типично е добро локализирана. Висцералната болка настанува поради повреда/ исхемија во внатрешните органи (на пример, срце, црн дроб, црева) или спазми на мазните мускули (на пример, во жолчните или во бубрежните патишта). Висцералните ноцицептори се слични на соматските, но ги има помалку, па резултат на нивната стимулација е слабо локализирана, дифузна болка која често се рефлектира на други органи и ткива. Висцералните аферентни влакна обично се наоѓаат во склоп на автономните нерви, па болката често е проследена со симптоми кои се последица од активирањето на вегетативниот нервен систем – мачнина, повраќање, хипотензија, брадикардија и потење (Babos et al., 2013).

Невропатската болка настанува поради оштетување и/или дисфункција во системот на нервните влакна на болниот пат. Овој вид болка се карактеризира со хиперексцитабилност во нервниот систем за болка, па болните импулси може да настанат со дејство на многу благи болни стимулуси (хипералгезија), неболни стимулуси како што е допир (алодинија) или без каква било стимулација (спонтанна болка). До невропатски промени може да дојде во периферниот или централниот дел на системот за трансмисија на болката. Кај дијабетичната невропатија, поради нарушувањата во метаболизмот и исхемијата во периферните неврони на болниот пат, доаѓа до оштетување и дисфункција на невроните

што може да биде проследено со губење на осетливост или со преосетливост. Друг пример на периферна невропатија е постхерпетичната невралгија, кога под дејство на вирусот Herpes zoster доаѓа до оштетување на невроните на болниот пат што се манифестира со хипералгезија и алодинија. Централните невропатии се значително поретки и настануваат поради повреда на 'рбетниот мозок и мозокот (на пример, по шлог).

Некои канцерозни болки може да бидат од мешан тип (комбинација на ноцицептивна и невропатска болка) и како такви често се лекуваат со комбинација на класични и адјувантни аналгетици.

Табела 29. Примери на болни состојби класифицирани според механизмот на настанување и должината на траење на болката со приближна терапија (Balkanov et al., 2019)

вид болка	механизам на настанување	ноцицептивна болка				невропатска болка
	должина на траење	соматска		висцеларна		хронична
		акутна	хронична	акутна	хронична	
примери		-заболка -тензиона главоболка -изгореници -фрактури -повреди на зглобови и мускули (на пример, во спортот)	-мигрена -артритис -канцерозна болка (метастази во ЦНС или во коските)	-болка кај акутен инфаркт на миокардот -бубрежни жолчни колики -породилни болки	-канцерозни болки (канцер на црн дроб, панкреас, овариуми и друго)	-дијабетска невропатија -постхерпетична невралгија -невралгија на nervus trigeminus -болка по мозочен удар
приближна терапија		НСАИЛ и/или опиоиди, во зависност од интензитетот на болката	НСАИЛ, опиоиди, адјувантни аналгетици, често во комбинација, во зависност од интензитетот и/или видот на болката	НСАИЛ и/или опиоиди, во зависност од интензитетот на болката	НСАИЛ, опиоиди, адјувантни аналгетици, често во комбинација, во зависност од интензитетот и/или видот на болката	адјувантни аналгетици (антидепресиви, антиепилептици и друго), одделни опиоидни аналгетици (трамадол) или НСАИЛ

Според должината на траењето, болката може да биде акутна (трае неколку денови) и хронична (трае подолго од 6 недели). Акутната болка настанува поради повреда или исхемија на ткивото, обично има јасно дефинирана локализација и карактер и најчесто престанува по зараснувањето на повредата/ нормализацијата на испораката на крв. Во зависност од интензитетот на болката, за лекување на акутната болка ефикасни се НСАИЛ (кај болки со мал до умерено јак интензитет) и опиоидни аналгетици (кај болки со умерено јак до јак интензитет) (Gutstein & Akil, 2006).

Хроничната болка ги следи хроничните заболувања (како што се артритис, канцер, мигрена, дијабетична невропатија) или е последица од повреда на ткивото, но останува и по зараснувањето на оштетеното ткиво (на пример, болката кај постхерпетичната невралгија останува долго по зараснувањето на кожните лезии). Кај некои видови на хронична болка (на пример, мигрена), болката се јавува периодично, со пократки или подолги временски интервали без болка. Хроничната болка често е проследена со долготрајна намалена работна способност, несоница, нервоза и депресија, со што негативно влијае врз семејниот и воопшто социјалниот живот на пациентот. Поради потребата од долготрајна примена на аналгетици, веројатно е да се појават несакани реакции кои може да ја ограничат нивната примена. Терапијата на хроничната болка често е голем предизвик за клиничарите и подразбира примена на класични и/или адјувантни аналгетици, како и на други методи за лекување на болката.

Генерално, акутната ноцицептивна болка добро реагира на терапија со стандардни аналгетици, додека кај хроничната ноцицептивна болка може да биде потребно вклучување на адјувантни аналгетици. Невропатската болка секогаш е хронична, послабо реагира на опиоиди, слабо реагира или воопшто не реагира на НСАИЛ и најчесто бара примена на адјувантни аналгетици (пред сè, некои антидепресиви или антиепилептици) во поединечна или комбинирана терапија.

Цел на терапијата на болка

Идеална цел на лекувањето на болката би било да се идентификува и да се елиминира причинителот на болката. Меѓутоа, причинителот често не е можно да се отстрани (на пример, иноперабилен карцином, артритис, мигрена, дијабетес) или за отстранување на причинителот на болката е потребно подолго време при што пациентот неретко трпи јаки болки (на пример, зараснување на рани по операција, зараснување на фрактури или изгореници). Поради тоа, реалната цел на терапијата на болка е отстранување или ублажување на болката како симптом.

Главен начин за постигнување на оваа цел е примена на аналгетици. Кај некои видови, пред сè хронични болки, паралелно со аналгетичите, со поголем или со помал успех, се применуваат и нефармаколошки методи кои подразбираат психотерапија и физикална терапија, транскутана електрична стимулација, акупунктура и друго.

Препораки на Светската здравствена организација за третман на болка

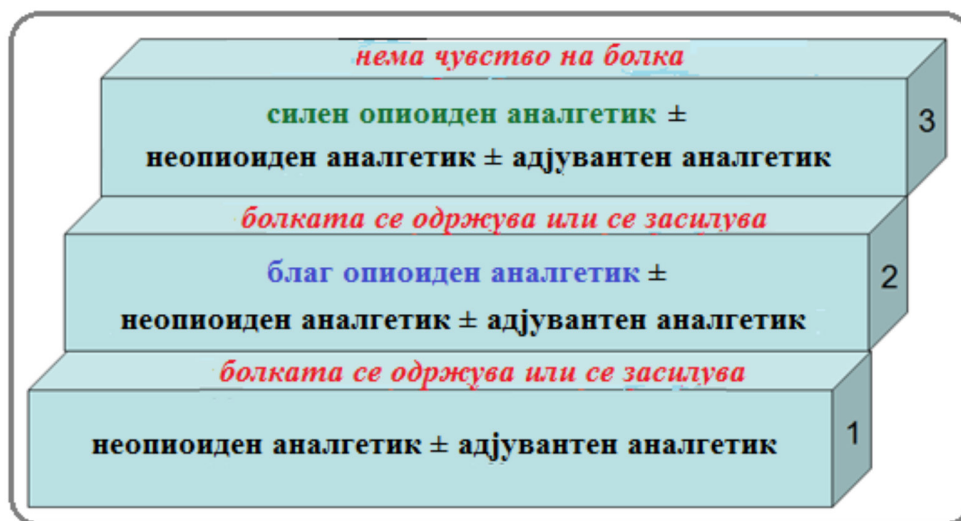
Администрацијата на аналгетичите за контрола на болка мора да следи одредени основни принципи. Во препишувањето на аналгетската терапија не треба да се остави простор за импровизација и за индивидуална инвентивност.

Основните принципи при администрација на аналгетската терапија се следните:

- 1) се претпочита брза орална администрација на иницијална (почетна) доза на аналгетик;
- 2) се следи фармаколошката шема според СЗО и се избира препарат според интензитетот на болката;
- 3) се препорачува употреба на индивидуализирани дози, а ако е неопходно, се препишуваат два аналгетика со различен механизам на дејство;
- 4) се превенираат несаканите ефекти од терапијата.

Светската здравствена организација или СЗО (анг: World Health Organization, WHO) е посебна организација на Обединетите нации која дејствува како координативно тело на меѓународното јавно здравство. Седиштето ѝ е во Женева во Швајцарија. Нејзина примарна цел е постигнување на највисоко ниво на здравствена заштита за сите луѓе. Нејзините препораки се широко прифатени од државите во светот.

Во 1986 година од страна на СЗО првично е востановен посебен пристап за третман на канцерска болка, кој сега широко се користи од страна на медицинските лица за третман на сите видови на болка. Концептот кој потекнува и е прифатен од СЗО за третман на болка е базиран на скала на аналгезија со градуси од 1 до 3. Според овој пристап, болката мора да биде лекувана со три категории на лекови кои се внесуваат во третманот една после друга, а според прогресијата и интензитетот на болката. Со ваквиот пристап можно е постигнување на ефективна аналгезија кај 70-90 % од пациентите (Bošnjak et al., 2007).



Слика 16. Аналгетски скалила на болка според СЗО (<https://www.who.int>)

На слика 16 се претставени аналгетските скалила според принципите на СЗО. Третманот на болка се одвива во следните три фази:

(1) се администрираат прво неопиоидни аналгетици (тоа се најчесто нестероидни антиинфламаторни лекови) кои во зависност од случаите може да бидат комбинирани и со адјувантни лекови;

(2) кога овие не се доволни за контролирање на болката, односно ако болката не се намалува или прогресијата на болеста бара повеќе агресивен третман, се воведуваат благи опиоидни аналгетици како кодеин фосфат, дихидрокодеин, трамадол и други, на постоечкиот неопиоиден режим од претходната скала;

(3) кога во една сукцесивна фаза благите опиоиди не се доволни, тогаш се применуваат силни опиоидни аналгетици како морфин, диметилморфин (хероин), фентанил, оксиморфон итн., во комбинација или не со нестероидни антиинфламаторни лекови и/или со адјувантните лекови.

Како адјувантни лекови најчесто се користат: трициклични антидепресиви, антиаритмици од класа I и антиконвулзивни лекови.

Корисноста на вториот чекор (примената на благ опиоид) денес на големо се дебатира во клиничките и истражувачките центри. Некои клинички стручни лица ја оспориле или

преиспитале фармаколошки валидноста на овој чекор, укажувајќи на поголема токсичност и ниска ефикасност на благите опиоиди (со можен исклучок на трамадолот), кои би можеле да бидат заменети со помали дози на силни опиоиди.

Во Македонија, пак, заради прекумерниот страв од респираторна депресија, зависност и делумно од рестрикцијата во прописите кои ги регулираат, опијатните аналгетици неоправдано премалку се препишуваат од страна на лекарите, што доведува до непотребни страдања на болните со малигни болести. Исто така, заради премалиот пазар бројот на опијатните аналгетици и нивните фармаколошки форми се многу ограничени.

45. ТЕРАПИЈА НА СПЕЦИФИЧНИ БОЛНИ СОСТОЈБИ

Дијабетична невропатија

Дијабетичната невропатија е еден од најчестите причинители на невропатската болка. Се проценува дека околу две третини од пациентите со дијабетес имаат субклинички или клинички облик на невропатија, а преваленцијата расте со должината на траењето на дијабетесот. Добрата контрола на гликемијата е важна за забавување на прогресијата на болеста. Кај повеќето пациенти сензорната дисфункција се чувствува како болка која пече (гори) во пределот на екстремитетите, но може да се јави и осет на прободување. Кај благи до умерено јаки болки се даваат парацетамол или некој претставник на НСАИЛ (на пример, ибупрофен), но тие често се без ефект. Доколку тие не дејствуваат, се воведуваат габапентин или амитриптилин. Во случај на незадоволувачки тераписки ефект, понатамошните тераписки избори може да бидат карбамазепин (посебно се ефикасни ако е присутна и болка која се чувствува како прободување), топикален крем со капсаицин или некои опиоиди (трамадол).

Постхерпетична невралгија

Кожната лезија по инфекција со вирусот Herpes zoster е проследена со болка. По нејзиното зараснување болката престанува. Меѓутоа, кај околу 10 % од пациентите болката трае еден месец па и подолго по зараснувањето на кожата (постхерпетична невралгија). Оваа невропатска болка е резултат од повреда на периферните сензорни нерви и често се јавува кај постари лица. Зафатеното подрачје (најчесто глава, врат и/или екстремитети) е исклучително осетливо на различни стимулуси, па дури и допирот од облеката може да предизвика неподнослива болка. Болката се повлекува спонтано кај повеќето пациенти во текот на наредните неколку месеци, но кај некои пациенти може да трае и со години. Постојат докази дека антивирусната терапија (на пример, давање на ацикловир), започната во текот на 72 часа од излегувањето на лезијата, може да го намали траењето на постхерпетичната невралгија. Во терапијата на болката, трицикличниот антидепресив (амитриптилин) претставува лек од прв избор. Доколку не се добие задоволувачка аналгезија, се дава габапентин, сам или со антидепресив. Понатаму може да се проба со опиоиди или површинско аплициран капсаицин или лидокаин.

Дисменореја

Дисменорејата е болна менструација. Примарниот облик потекнува од контракцијата на мускулатурата на матката предизвикана од простагландините од ендометриумот, ослободени во текот на лутеалната фаза на менструалниот циклус. Поради тоа лековите кои ја инхибираат овулацијата (орални контрацептиви) се ефикасни во превенција на

дисменорејата. За симптоматска терапија на болката, *НСАИЛ* се лекови од избор, бидејќи ја супримираат синтезата на простагландините. Меѓу нив, *ибупрофенот* е лек од прв избор, бидејќи клиничките студии покажуваат дека има најдобар однос помеѓу користа и ризикот. *Парацетамолот* е, исто така, ефикасен.

Болка во грбот

Многу пациенти страдаат од болка во грбот, но само кај мал број постои детектибилна причина за оваа болка. Меѓу најчестите причинители на болката кај овие пациенти се дислокации на меѓупршленските 'рсквични дискови (кои вршат притисок на спиналните сензорни нерви) и спондилоза (остеоартритис кој ги зафаќа пршлените на 'рбетот и како последица, исто така, се јавува компресија на спиналните нерви). Кога е зафатен *Nervus Ischiadicus* болката се шири по должината на целата нога.

За терапија на акутна болка во грбот лек од избор е парацетамол, а во случај на неуспех се ординира *НСАИЛ*. Понатаму може да се проба со комбинација на парацетамол и слаб опиоид (на пример кодеин). Јаки опиоиди не се препорачуваат. Терапијата со мускулен релаксанс (тетразепам, диазепам), исто така, може да биде од полза кај некои пациенти, како и примената на кортикостероиди.

Рекурентни или хронични болки во грбот (кои траат подолго од 3 месеци, а причинителот не е можно да се открие) се третираат со парацетамол или претставник на *НСАИЛ*. Ефикасната терапија за лекување на хроничната болка во грбот, покрај аналгетици, најчесто вклучува и некои нефармаколошки методи како што се хируршка интервенција (на пример, ако постои дискус хернија), физикална терапија, акупунктура или транскутана електрична стимулација и друго.

Нарушувања на мускулно-скелетниот и на зглобниот систем

Ревматските болести опфаќаат широк спектар на болни состојби кои ги зафаќаат зглобовите и околните структури на мускулно-скелетниот систем. Терминот артритис се користи кога болеста во најголема мера ги зафаќа зглобовите. Најчести облици на артритис се ревматоиден артритис и остеоартритис (Burke et al., 2006).

Ревматоидниот артритис е хронично системско заболување кое резултира со прогресивна неспособност и зголемен mortalitet. Во раната фаза на болеста постои инфламација на синовијалната обвивка на зглобовите, а подоцна доаѓа до разорување на 'рскавицата и коските. Овие процеси се проследени со болка. Од системските тешкотии најчесто се присутни малаксаност, замор, губење на телесната маса, грозница и анемија. Бидејќи болеста не може да се излекува, терапијата е насочена кон отстранување на болката и подобрување и зачувување на функциите на зглобовите.

Изборот на лекови за терапија на болката зависи од тежината на симптомите. Кај благи до умерени болки прв избор се *НСАИЛ*. *НСАИЛ* се во предност пред парацетамолот поради нивното антиинфламаторно дејство. *Селективните COX₂ инхибитори* се користат кај пациенти кои не можат да ги толерираат неселективните *НСАИЛ*, пред сè, поради гастричните несакани ефекти. Покрај парацетамолот, алтернатива за *НСАИЛ* во терапијата на болка на оваа состојба е и *кодеинот*.

Мали дози на *кортикостероиди* (*преднизолон*) се корисна дополнителна терапија во контролата на симптомите. Новите податоци укажуваат на тоа дека воведувањето на мали дози на кортикостероиди од почетокот на терапијата може да ја забави прогресијата на болеста и долготрајно да ги штити коските од оштетување.

Лекови кои може да ја модифицираат (да ја забават, но не и да ја спречат) болеста се сулфасалазин, имуносупресиви (на пример, метотрексат и азатиоприн), соединенија на злато, хлорокин (антималарик), пенициламин и други.

Остеоартритисот (остеоартроза) е дегенеративно заболување на зглобовите. Се карактеризира со прогресивна дезинтеграција на 'рскавицата на зглобот што најчесто е проследено со формирање на ново коскено ткиво што води до дегенерација на зглобот. Терапијата е насочена кон отстранување на болката како симптом и одржување на функцијата на зглобовите. Потребно е да се применат и нефармаколошки мерки, како што се редукција на телесната маса и вежбање. Аналгетик од прв избор е парацетамолот. Топикалните или оралните НСАИЛ се втор избор. Кај пациентите кај коишто е изразена гастрична неподносливост, се даваат инхибитори на протонска пумпа (на пример, омепразол). Кај пациентите кои користат мали дози аспирин со цел да се превенира тромбоза, се ординира слаб опиоид (на пример, кодеин) наместо НСАИЛ. Интраартикуларна инјекција на кортикостероид може привремено да ги подобри симптомите, особено ако постои инфламација на околното меко ткиво. Глукозаминот, исто така, е индициран за симптоматска терапија на благи облици на остеоартритис.

Главоболка

Според Меѓународното здружение за главоболка (International Headache Society), главоболката може да биде примарна (главоболка како болест по себе) или секундарна (последица од некои други заболувања). *Примарни главоболки се:* мигрена, тензиона главоболка и кластер главоболка. Секундарните главоболки може да бидат последица од повреда на главата или вратот, кранијално или цервикално васкуларно нарушување, злоупотреба на фармаколошки активни супстанции, инфекции (менингитис), патолошки состојби на окото (глауком), увото, носот, синусите, забите и други структури на лицето и вратот (Ahmed, 2012).

Краткорочната цел на терапијата на главоболката е ублажување или отстранување на болката и враќање на пациентот на нормалните активности. Долгорочната цел подразбира превенција на повторна главоболка во случаите каде што таа е зачестена или многу силна и во значителна мера го онеспособува пациентот.

Мигрена

Мигрената се дефинира како бениген синдром на рекурентна главоболка проследена со мачнина, повраќање и/или други симптоми на невролошки нарушувања. Се јавува кај околу 15 % жени и 6 % мажи, а некои пациенти заболуваат уште во детската возраст.

Кај околу 20-25 % од пациентите пред главоболката се јавуваат невролошки симптоми (најчесто визуелни) што се означуваат како аура, а кои може да бидат позитивни (појава на мали точки или линии во видното поле) или негативни (делумно губење на видот).

Кај многу пациенти мигрената може да ја предизвикаат или да ја зголемат различни стимулуси: блескава светлина, звук, глад, стрес, недоволно спиење или премногу сон, хормонски флуктуации за време на менструалниот циклус, алкохолни пијалаци, кофеин, некои лекови (орални контрацептиви, циметидин, деривати на теофилин) и друго. Препознавањето на стимулусот кој доведува до појава на мигрена од страна на пациентот е од голема важност за превенција на главоболката.

Мигренозната болка е пулсирачка, со средно јак до јак интензитет и најчесто ја зафаќа само едната половина на главата. Често е проследена со мачнина, повраќање, фотофобија

(преосетливост на светлина), фонофобија (преосетливост на звук) и голема исцрпеност. Нападот трае неколку часа (4-72 часа) и неретко целосно го онеспособува пациентот за извршување на секојдневните активности.

Патогенезата на мигрената не е сосема позната. Извесно е дека кај мигрената постојат нервни и васкуларни промени кои се причинско-последично поврзани. Промениите во серотонергичкиот (5-HT) генератор во мозочното стебло може да предизвика и промени на кранијалната циркулација и со тоа да ја покрене васкуларната фаза на мигрената. Оваа невроваскуларна реакција предизвикува вазоконстрикција (како резултат на зголемено ниво на серотонин пред почетокот на нападот), а потоа вазодилатација (кога се забележува пад на нивото на серотонин кој е детектиран во текот на мигренозниот напад), на интра и екстра кранијалните крвни садови, како и активација на ноцицептивниот систем на тригеминусот кој учествува во трансмисијата на болката од подрачјето на главата и лицето. Активацијата на тригеминусниот нуклеус предизвикува ослободување на вазоактивни неврпептиди, особено CGRP – *calcitonin gene-related peptide* (неврпептид сличен на продуктите на гените за калцитонин) на краевите на тригеминусот. Последица од тоа е појава на оток на мекото ткиво и осетливост на крвните садови, што е во врска со нападот на мигрена.

Главниот сензорен пат за појава на мигренозна болка е тригеминоваскуларниот пат кој ги регистрира промените на менингеалните крвни садови. Невроните на овој пат поминуваат низ тригеминалниот ганглион и остваруваат синаптични врски со сензорните неврони од втор ред во тригеминоцервикалниот комплекс, а тие ги пренесуваат болните сигнали до таламусот. Важна модулаторна улога во тригеминоваскуларниот ноцицептивен влез имаат Nucleus raphe, Locus coeruleus и Nucleus raphe magnus.

Фармаколошките податоци јасно укажуваат на значењето на серотонинот (5-HT) во патогенезата на мигрената. Многу лекови кои се ефикасни во терапијата на мигрена се агонисти или антагонисти на различни поттипови на серотонински рецептори. Позната е и улогата на допаминот.

Терапијата на мигрена подразбира примена на нефармаколошки мерки и лекови. Нефармаколошките мерки подразбираат идентификување и избегнување на специфични стимулуси на нападот на мигрена. Лековите се користат за ублажување на болката кај акутен напад на мигрена и во одредени случаи за нејзина превенција.

Во терапијата на акутен напад на мигрена се користат:

- Неопиоидни аналгетици – НСАИЛ и парацетамол, често во комбинација, како и со додаток на кофеин, на пример, аспирин + парацетамол + кофеин. Најчесто се применуваат орално, а во случај на јака болка може да се применат и ректално (на пример, диклофенак супозиториуми од 100 mg). Најчесто со неопиоидните аналгетици е потребно да се примени и антиеметик, на пример, метоклопрамид (10 mg);

- 5-HT₁ агонисти (орално или парентерално) – триптани (5-HT_{1B/1D} агонисти) и ергот алкалоиди: ерготамин/дихидроерготамин (неселективни 5-HT₁ агонисти);

- Допамински антагонисти (антиеметици) – метоклопрамид или прохлорперазин (орално или парентерално).

За сите лекови важно е да се применат колку што е можно порано по започнувањето на нападот на главоболка. Изборот на лекот зависи првенствено од интензитетот на болката. Нападите со благ интензитет најчесто успешно се спречуваат со неопиоидни аналгетици. Нападите со среден до јак интензитет се третираат со 5-HT₁ агонисти. Антиеметиците се

најчесто додаток на неопиоидните аналгетици и 5-HT₁ агонистите. Тие дејствуваат против мачнината која често ја следат напади на мигрена. Но, дури и ако не е присутна мачнина, во нападот е намален мотилитетот на гастроинтестиналниот тракт, па ресорпцијата, а со тоа и ефикасноста на орално примените антимигрениски лекови, може да се подобри со додаток на допамински антагонисти. Опиоидните аналгетици се применуваат само во исклучителни случаи.

Пристапот кон терапијата на мигрена е индивидуален за секој пациент.

5-HT₁ агонисти

Серотонин (5-хидрокситриптамин, 5-HT)

Во мозокот серотонинот се синтетизира од аминокиселината триптофан и се депонира во везикулите во серотонинергичките или моноаминските неврони. Интраневрално го разградува MAO, а по ослободувањето подлежи, слично на норадреналинот, на феноменот на повторно преземање. Лековите кои ја инхибираат MAO и преземањето на норадреналинот истовремено ја зголемуваат и расположливата концентрација на серотонинот. Меѓутоа, мора да се нагласи дека постојат и понови антидепресивни лекови кои се селективни инхибитори на преземањето само на серотонинот.

По ослободувањето серотонинот ги остварува своите дејства благодарение на стимулацијата на 5-HT рецепторите за кои со сигурност знаеме дека постојат најмалку неколку поттипови. Агонистите на 5-HT₁ рецепторите се користат во терапија на акутен напад на мигрена.

Серотонинот во ЦНС примарно е дистрибуиран во таламусот, хипоталамусот и во 'рбетниот мозок. Се смета дека има важна улога во пренесувањето на болката и чувството на топлина, во одржувањето на ритмичкото менување на сонот и будната состојба (па многумина го нарекуваат хормон на спиење), во актот на повраќање и доживување на емоции.

Механизам на дејство

Се смета дека следните два механизми придонесуваат за ефикасноста на 5-HT₁ агонистите (пред сè триптани) во терапијата на акутен напад на мигрена:

1. Намалување на ослободувањето на неврпептиди со вазодилататорни и проинфламаторни својства (CGRP и други) преку стимулација на пресинаптичките 5-HT_{1D} рецептори;

2. Вазоконстрикција на церебралните и екстрацеребралните крвни садови со стимулација на 5-HT_{1B} рецепторите.

Клиничка примена

Претставниците на триптанот меѓусебно се разликуваат според ефикасноста и брзината на дејството. Суматриптанот и золмитриптанот, регистрирани кај нас (табела 30), се карактеризираат со брзо дејство и голема ефикасност. Меѓутоа, триптаните не може да стават крај на нападот на мигрена кај сите пациенти. Покрај тоа, овие лекови не се ефикасни ако се даваат кај мигрена со аура ако аурата поминала. При примена на триптани, нападите на главоболка се враќаат дури кај 40-78 % од пациентите.

Табела 30. Специфични аналгетици за терапија на мигрена регистрирани во нашата земја (Регистар на лекови, 2012)

Генеричко име		Заштитно име	Производител	Фармацевтски облик и јачина
5-HT _{1B/1D} агонисти	Sumatriptan	SUMACTA	Actavis	филм обложена таблета 50 mg
		SUMATRIN	Alkaloid	филм обложена таблета 50 mg
	Zolmitriptan	ZOMIG RAPIMELT	Astrazeneca	перорална дисперзибилна таблета 2,5 mg

Ерготаминот често се комбинира со кофеинот поради потенцирање на вазоконстрикторниот ефект. Ерготаминот почесто доведува до наузеја во споредба со триптаните, но главоболката поретко повторно се враќа. Ерготаминот е многу поевтин од триптанот.

Несакани реакции

Несаканите реакции на триптанот се најчесто благи и минливи, но инциденцата им е висока. Тоа се: чувство на треперење, жештина, тежина или притисок во разни делови на телото (вклучувајќи го грлото или градите – што може да биде последица од коронарна вазоконстрикција), вртоглавица, чувство на слабост, мачнина и повраќање. Главно несакано дејство на ерготаминот е мачнина.

Сите 5-HT₁ агонисти се контраиндицирани кај пациенти со кардиоваскуларни болести.

Профилактика на мигрена

Ако нападите се почести од два пати неделно, ако траат подолго од 48 часа, ако пациентот е оневозможен да ги врши рутинските работи, ако симптоматската терапија била неуспешна или со сериозни несакани ефекти, се пристапува кон примена на лекови со цел да се превенираат нападите.

Во профилактиката на мигрена ефикасни се:

- Бета блокатори (пропранолол, тимолол);
- Антиепилептици (валпроати, габапентин, топирамат);
- Блокатори на 5-HT рецептори (метизергид);
- Трициклични антидепресиви (амитриптилин);
- Инхибитори на MAO (фенелзин).

Механизмот на дејство на овие лекови во профилактика на мигрена не е јасен. Веројатно се модифицира осетливоста на мозочните структури вклучени во патогенезата на мигрената.

Најчесто се користи пропранололот (40-160 mg дневно, максимално 240 mg дневно). Покрај него, меѓу лековите од прв избор спаѓаат и амитриптилин и споменатите антиепилептици. Во случај на недоволна ефикасност или манифестирање на неподносливи несакани ефекти, може да се примени метизергид, но само во болнички услови. Иако многу ефикасен, метизергидот сè поретко се користи, бидејќи може да предизвика ретроперитонеална и медијастинална фиброза.

Тензиона главоболка

Ова е најчест тип на примарна главоболка. Почесто заболуваат жените. Таа може да биде епизодна (со просечно 3 напади месечно) или хронична (со повеќе од 15 напади месечно). Тензионата главоболка се карактеризира со двострана непулсирачка болка во вид на обрач, со благ до средно јак интензитет. Болните често ја опишуваат како да им е главата притисната со клешти или чувство на напнатост на мускулите на задната страна на вратот. Патофизиолошкиот механизам на овој вид главоболка не е во целост разјаснет. Се смета дека болката потекнува од миофацијалните ткива на главата и вратот, а улога имаат и модулаторните нервни патишта за болка во централниот нервен систем.

Терапијата на тензионата главоболка се состои во примена на аналгетици и техника на релаксација. НСАИЛ и парацетамолот, поединечно или во вид на комбинација со различен состав (често со кодеин и/или кофеин), се лекови од избор во терапијата на тензиона главоболка. Изборот зависи од претходното искуство на пациентот со лекот кој најефикасно му ја отстранил главоболката. Во најголем број случаи, фармаколошката превенција на тензионата главоболка не е неопходна. Ретко, и тоа тогаш кога нападите се почести од два пати неделно, долготрајни (подолги од 3-4 часа) или се со јак интензитет, во терапијата за превенција може да се воведат триклични антидепресиви.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmed, F. (2012). Headache disorders: Differentiating and managing the common subtypes. *British journal of pain*, 6(3), 124-132.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. (2002). Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 288(23), 2998–3007.
- Babos, M. B., Grady, B., Wisnoff, W., & McGhee, C. (2013). Pathophysiology of pain. *Disease-a-Month*, 59(10), 330–358.
- Balkanov, T., Darkovska-Serafimovska, M. & Arsova-Sarafinovska, Z. (2019) *Клиничка фармакологија (скрипта)*. Univerzitet Goce Delcev, ISBN: 978-608-244-665-3
- Bošnjak, S., Beleslin, D., & Vučković-Dekić, L. (2007). *Farmakoterapija kancerskog bola*. Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva.
- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., & Hilal-Dandan, R. (Eds.). (2018). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* (11th ed., pp. 727–733). McGraw-Hill. P, 727-733.
- Burke, A., Smyth, E., & FitzGerald, G. A. (2006). Analgesic-antipyretic agents; *Pharmacotherapy of gout*. In Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th ed., pp. 671–715).
- Burton, M. E. (Ed.). (2006). *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Chisholm-Burns, M. A., Schwinghammer, T. L., & Wells, B. G. (2016). *Pharmacotherapy principles & practice* (10th ed.). McGraw-Hill Education.
- Craig, C. R., & Stitzel, R. E. (Eds.). (2004). *Modern pharmacology with clinical applications*. Lippincott Williams & Wilkins.
- European Parliament & Council. (1999). Regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/eng>
- European Parliament & Council. (2001). Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/eng>
- European Parliament & Council. (2010). Directive 2010/84/EU amending Directive 2001/83/EC as regards pharmacovigilance. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/84/oj/eng>
- European Union. (2010). Regulation (EU) No 1235/2010 amending as regards pharmacovigilance. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2010/1235/oj/eng>
- European Society of Cardiology. (Ed.). (2011). *ESC guidelines desk reference 2011: Compendium of abridged ESC guidelines 2011*. Springer.
- European Medicines Agency. (n.d.). *Pharmacovigilance: Overview*. Retrieved October 25, 2025, from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview>
- Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed., p. 2754).
- Gutstein, H. B., & Akil, H. (2006). Opioid analgesics. In Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11th ed., pp. 547–590).
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2008). *Medicinska fiziologija* (11th ed.). Savremena administracija.
- Huang, S. M., Lertora, J. J., & Atkinson, A. J., Jr. (Eds.). (2012). *Principles of clinical pharmacology*. Academic Press.

- Joint Formulary Committee. (2009). *British national formulary* (57th ed.). Pharmaceutical Press.
- Joint Formulary Committee. (2012). *British national formulary* (64th ed.). Pharmaceutical Press.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2013). *Basic and clinical pharmacology*. McGraw-Hill.
- Kazić, T., & Ostojić, M. (2009). *Klinička kardiovaskularna farmakologija* (5th ed.). Integra.
- Kazić, T., & Ostojić, M. (2011). *Klinička farmakologija i farmakoterapija*. Integra.
- Kazić, T. (2003). *Terapija hipertenzije na početku 21. veka*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- Pannu, N., Klarenbach, S., Wiebe, N., Manns, B., Tonelli, M., & Alberta Kidney Disease Network. (2008). *Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: A systematic review*. JAMA, 299(7), 793–805.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Moore, P. K. (2005). *Farmakologija* (5th ed.). Data Status.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2011). *Rang & Dale's pharmacology*. Elsevier.
- Sc, S. (2009). *Martindale: The complete drug reference*.
- Schwinghammer, T. L., Koehler, J. M., & Borchert, J. S. (2023). *Schwinghammer's pharmacotherapy casebook: A patient-focused approach*.
- Schwinghammer, T. L., Koehler, J., Borchert, J., Slain, D., & Park, S. (2009). *Pharmacotherapy casebook*. McGraw-Hill.
- Ugrešić, N. (Ed.). (2011). *Farmakoterapija za farmaceute*. Farmaceutski fakultet.
- Varagić, M. V., & Milošević, P. M. (2005). *Farmakologija*. Elit Medica.
- Visovsky, C. G., Zambroski, C. H., & Lutz, R. M. (2022). *Edmunds' pharmacology for the primary care provider* (E-book). Elsevier Health Sciences.
- Young, L. Y., & Koda-Kimble, M. A. (1995). *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*. World Health Organization. (n.d.). [Title missing]. <https://www.who.int/>
- Агенција за лекови и медицински средства. (2007). *Закон за лековите и медицинските средства* (Службен весник на РМ бр. 106/07; измени до 60/23). <https://malmed.gov.mk/%d0%b7%d0%b0%d0%ba%d0%be%d0%bd%d0%b8/>
- Агенција за лекови и медицински средства. (n.d.). *Закони*. <https://malmed.gov.mk/%d0%b7%d0%b0%d0%ba%d0%be%d0%bd%d0%b8/>



БИОГРАФСКИ ПОДАТОЦИ

д-р Марија Дарковска-Серафимовска е родена 1975 година во Скопје. Основно и средно образование (СМУГС “Д-р Панче Караџов” – фармацевтски техничар) завршува во Скопје. Во учебната 1993/94 година се запишала на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, каде што дипломирала во септември 1998 година. По дипломирањето, во март 1999 година се вработила во А.Д. „ЈАКА 80“ – Радовиш, на работно место стручен аналитичар во лабораторијата за испитување и контрола на квалитет на лекови во Скопје. Во период 2002 – 2005 година завршува здравствена специјализација од областа испитување и контрола на лекови на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, со изработка на специјалистички труд и полагање на специјалистички испит и се стекнува со звањето специјалист по испитување и контрола на

лекови. Темата на специјалистичкиот труд е: „HPLC метод за едновременно определување на салбутамол и натриум бензоат во сируп“. Во октомври 2005 година е поставена за директор на лабораторијата за испитување и контрола на лекови во А.Д. „ЈАКА 80“ и по договор на дело ангажирана како одговорно лице за пуштање серија лек во промет во „Срболеп ад Белград“. Во периодот од 2008 до 2011 година ангажирана е како одговорно лице за пуштање серија лек во промет во „МД НИНИ доо“ – Ниш. Во период 2013 – 2015 година завршува академска специјализација на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот во Белград со изработка и одбрана на проектна задача и се стекнува со звањето специјалист за пуштање серија лек во промет. Темата на проектната задача е: „Стратешки план за развој на Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија“. Од јули 2014 година од страна на Премиерот на Република Македонија назначена е за директор на Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Северна Македонија (МАЛМЕД) и на таа позиција останува 3 години. Воедно, таа е оснивач на МАЛМЕД. Во студиската 2009/2010 година се запишува на докторски студии на Катедрата за фармакологија на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот во Белград, кој се вбројува меѓу првите 500 престижни Универзитети согласно рангирањето по Шангајската листа. На 27.10.2016 година успешно ја одбранува докторската дисертација со наслов “Тирофибан како потенцијален радиофармацевтик за детекција на тромбоемолиски пореметувања: Анимален модел”. Во текот на своето работно искуство, кандидатката се стекнува со повеќе сертификати и признанија од областа на здравството. Својата академска кариера ја започнува во септември 2011 година како асистент по фармакологија на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип. Во 2017 е избрана за доцент на наставно-научната област фармакологија, а пет години подоцна во 2022 година реизбрана во вонреден професор во истата област на Факултетот за медицински науки во Штип при Универзитетот „Гоце Делчев“, каде сеуште работи.



БИОГРАФСКИ ПОДАТОЦИ

д-р Искра Печијарева Садикаријо е родена во Скопје, 14 мај 1974 година. Основно образование завршува во ОУ „Јохан Хајнрих Песталоци“ во Скопје во 1988 година. Средното насочено образование, насока биотехнологија го завршува во УСО „Никола Карев“ во Скопје 1992 година. Дипломира 1998 година на Медицинскиот факултет при Универзитетот Св. Кирил и Методиј – Скопје со просек 8,9. За време на студиите неколку години работи во маркетинг одделот на А1 телевизија во Скопје. Веднаш по дипломирањето се вработува во АД Јака 80 (фармацевтска, козметичка и диететска компанија) во Медицинско информативна служба. Во 1999 година започнува постдипломски студии на Медицински факултет при Универзитетот Св. Кирил и Методиј – Скопје. Од 2006 година работи во делот на безбедност на лекови во Секторот Регистрација на медицински производи во АД Јака 80. Специјализацијата

по Клиничка фармакологија и токсикологија на Медицински факултет при Универзитет Св. Кирил и Методиј – Скопје ја завршува во 2008 година. Од 2010 до 2015 година работи во Фондот за здравствено осигурување на Македонија како Републички инспектор. Во 2011 година започнува докторски студии на Медицинскиот факултет во Скопје. Од 2015 година е вработена во Агенцијата за лекови и медицински средства како раководител на Одделението за фармаковигиланца и материовигиланца. Во учебната 2016/2017 година ангажирана е како асистент на Катедрата за фармакологија при УГД Гоце Делчев во Штип. На 26.02.2020 година успешно ја одбранува докторската дисертација со наслов “Употреба на антибиотици и евалуација на бактериска резистенција кај хоспитализирани деца”. Во 2022 е избрана за насловен доцент на наставно-научната област фармакологија. Во текот на дваесет годишната кариера е активна на голем број стручни, научни собири, едукации, работни групи и комисии во улога на учесник, член или едукатор.

ISBN 978-608-277-140-3