Pregled prijavljenih nuspojava lijekova na hepatobilijarni sustav u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2013. godine od strane zdravstvenih djelatnika

Mas, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:376911

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar Mas

Pregled prijavljenih nuspojava lijekova na hepatobilijarni sustav u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2013. godine od strane zdravstvenih djelatnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Petar Mas

Pregled prijavljenih nuspojava lijekova na hepatobilijarni sustav u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2013. godine od strane zdravstvenih djelatnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vlaste Bradamante, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

U ovom radu korišteni su podaci Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) uz dopuštenje.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

A1AT – alfa$_1$-antitripsin

ALT – alanin aminotransferaza

ANA – antinuklearna protutijela (*engl. antinuclear antibody*)

AP – alkalna fosfataza

AST – aspartat aminotransferaza

ASHP – Američko udruženje farmaceuta u zdravtsvenom sustavu (engl. American Society of Health System Pharmacists)

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

CIOMS – Vijeće međunarodnih organizacija medicinskih znanosti (engl. Council of International Organizations of Medical Sciences)

CPK – kreatin fosfokinaza (engl. *creatine phosphokinase*)

CT – kompjutorizirana tomografija (*engl. computerized tomography*)

DILI – lijekom uzrokovano oštećenje jetre (engl. *drug-induced liver injury*)

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

FDA – Agencija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*)

GGT – gama glutamil transpeptidaza

HLGT – engl. *high level group term*

HLT – engl. *high level term*

LLT – engl. *lowest level term*

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HMG-CoA – hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaza

MedDRA – Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities)

MRCP – magnetnorezonantna kolangiopankreatografija *(engl. magnetic resonance cholangiopancreatography*)

MRI – magnetna rezonancija (*engl. magnetic resonance imaging*)

PT – engl. *preferred term*

RUCAM – Roussel Uclaf metoda za procjenu uzročno-posljedične povezanosti lijeka i reakcije (engl. Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

SOC – engl. *system organ class*

TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza (*engl. total iron binding capacity*)

UNESCO – Organizacija Ujedinjenih naroda za obrazovanje, znanost i kulturu (engl. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization)

ULN – gornja granica normalne vrijednosti (*engl. upper level of normal*)

UZV – ultrazvuk

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

WHO-UMC – Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsali za međunarodno praćenje lijekova (engl. The Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....
2. SUMMARY .....
3. UVOD 1
3.1. Definicija nuspojave lijeka 1
3.2. Praćenje nuspojava lijekova 2
3.2.1. Skupine nuspojava 3
3.2.2. Uzročno-posljedična povezanost nuspojave i lijeka 4
3.2.2.1. Metoda Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-UMC) 4
3.2.2.2. „Naranjo“ metoda 6
3.2.3. Ozbiljnost i intenzitet nuspojave 7
3.2.4. MedDRA rječnik medicinskih pojmova 7
4. HEPATOTOKSIČNOST LIJEKOVA 9
4.1. Rizični čimbenici 10
4.2. Klinička slika oštećenja jetre 11
4.3. Vrste jetrenog oštećenja 11
4.3.1. Akutno hepatocelularno oštećenje 12
4.3.2. Kolestatsko oštećenje 12
4.3.3. Mješovito oštećenje 12
4.4. Dijagnostika 12
4.4.1. Krvni testovi 14
4.4.1.1. Testovi jetrene funkcije 14
4.4.1.2. Jetreni biokemijski testovi 14
4.4.1.3. Hematološki testovi 15
4.4.2. Slikovne metode 15
4.4.2.1. Ultrazvuk (UZV) 15

4.4.2.2. Kompjuterizirana tomografija (CT) 16
4.4.2.3. Magnetna rezonancija (MRI) 16
4.4.2.4. Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) 16
4.4.3. Biopsija jetre 17
4.5. Ocjena uzročno-posljedične povezanosti 17
4.5.1. RUCAM metoda 17
4.6. Liječenje 19
4.7. Prevencija 19
4.7.1. „Hyjev zakon“ 19
5. NUSPOJAVE HEPATOBILIJARNOG SUSTAVA U RH 21
5.1. Ne-ozbiljne prijave 25
5.2. Ozbiljne prijave 27
6. HEPATOTOKSIČNOST NEKIH SKUPINA LIJEKOVA 31
6.1. Inhibitori HMG-CoA reduktaze – statini 31
6.2. Antibiotici 32
6.3. Antiepileptici 33
7. ZAKLJUČAK 36
8. ZAHVALE 37
9. LITERATURA 38
10. ŽIVOTOPIS 43

1. SAŽETAK

Naslov rada: Pregled prijavljenih nuspojava lijekova na hepatobilijarni sustav u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2013. godine od strane zdravstvenih djelatnika

Autor: Petar Mas

Praćenje nuspojava lijekova važno je pitanje prilikom praćenja sigurnosti primjene lijeka. Farmakovigilancija je disciplina koja obuhvaća sve radnje oko praćenja štetnih učinaka lijeka.

Hepatotoksične reakcije postaju sve važniji javnozdravstveni problem. Upravo su hepatotoksične reakcije bile drugi po redu uzrok povlačenja lijekova zbog nuspojava u EU od 2002. do 2011. Većina tih reakcija nepredvidiva je i nije ovisna o dozi, stoga je važno pratiti takve reakcije nakon odobravanja lijeka. Liječenje katkada može biti komplicirano ili čak i nemoguće. Do danas su otkriveni signali koji, ako su uočeni tijekom kliničkog ispitivanja mogu ukazati na lijek s potencijalom za razvoj ozbiljnog lijekom uzrokovanog oštećenja jetre.

U RH su od 2005. do 2013. godine prijavljene 202 sumnje na nuspojave lijekova na hepatobilijarni sustav od strane zdravstvenih djelatnika. Među reakcijama uglavnom su se isticala povišenja jetrenih enzima. Među lijekovima pod sumnjom najčešće su bili lijekovi iz ATK skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), a odmah iza njih ATK skupina C (kardiovaskularni sustav).

Za detaljniju analizu i identifikaciju slučajeva lijekom uzrokovanog oštećenja jetre bilo bi potrebno kod potencijalnih slučajeva zatražiti dodatne podatke te ih ocijeniti prema RUCAM skali.

Ključne riječi: nuspojave lijekova, hepatotoksičnost, lijekom uzrokovano oštećenje jetre

2. SUMMARY

Title: Overview of reported adverse drug reactions of the hepatobiliary system reported by health professionals in the Republic of Croatia from 2005 to 2013

Author: Petar Mas

Monitoring adverse drug reactions is an important issue when assessing the safety of the drug. Pharmacovigilance is a discpiline that includes all activities of monitoring the adverse effects of a drug.

Hepatotoxic reactions are an important public health problem. Hepatotoxic reactions were the second most common reason for the withdrawl of drugs due to adverse reactions in the EU from 2002 to 2011. Most of the hepatotoxic reactions are unpredictable and dose-unrelated, therefore it is important to monitor such reactions after the approval of the drug. Treatment can sometimes be complicated or even impossible. Until today it has been discovered that signals if observed during clinical trials may indicate a drug with the potential for the development of severe drug-induced liver injury.

There were 202 reports about suspected adverse drug reactions of hepatobiliary system reported by health professionals in the Republic of Croatia from 2005 to 2013. Among the reactions, the most common were elevated liver enzymes. Most commonly reported suspected drugs were from the ATC group N (drugs with an effect on the nervous system) and in second place from the ATC group C (cardiovascular system).

For a more detailed analysis and identification of cases of severe drug-induced liver injury it would be required to collect additional data in potential cases and to reassess them according to RUCAM method.

Keywords: adverse drug reactions, hepatotoxicity, drug-induced liver injury

3. UVOD

3.1. Definicija nuspojave lijeka

Postoji nekoliko u osnovi sličnih definicija nuspojava lijeka:

Američko udruženje farmaceuta u zdravstvenom sustavu (engl. American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) definira nuspojavu lijeka kao neočekivan, nenamjeran, neželjen ili prekomjerni odgovor na lijek koji je doveo do jednog od sljedećih stanja: ukidanja određenog lijeka, promjene lijeka, promjene doze lijeka, potrebe za hospitalizacijom, produljenja postojeće hospitalizacije, potrebe za suportivnom terapijom, značajne komplikacije dijagnostike, negativnog učinka na prognozu, privremene ili trajne onesposobljenosti te smrti (ASHP - 1995).

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO) definira nuspojavu lijeka kao bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeran, a događa se prilikom korištenja uobičajenih doza za prevenciju, dijagnostiku ili liječenje bolesti ili ostalih stanja poremećenog funkcioniranja organizma (WHO - 1975).

Karch i Lasagna definiraju nuspojavu lijeka kao bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeran, a događa se kod ljudi prilikom korištenja doza za prevenciju, dijagnostiku ili liječenje dok se neuspjeh željenog učinka lijeka ne smatra nuspojavom (Karch FE i Lasagna L - 1975).

Za potrebe prijavljivanja, Agencija za hranu i lijekove SAD-a (engl. Food and Drug Administration, FDA) posebno definira ozbiljnu nuspojavu lijeka kao događaj u kojem je ishod za pacijenta bila smrt, ugrožavanje života (realan rizik od smrti), hospitalizacija (nova ili produljenje postojeće), onesposobljenost (značajna, ustrajna ili trajna), razvoj urođene anomalije prilikom primjene lijeka u trudnoći ili je taj događaj zahtijevao intervenciju kako bi se spriječila trajna onesposobljenost ili šteta (Kessler DA - 1993).

Nuspojava lijeka se definira kao svaka štetna i neželjena reakcija koja se javlja na lijek koji je primijenjen u pravoj indikaciji i terapijskoj dozi, dok se štetan događaj smatra svaki prijavljeni medicinski događaj koji je zabilježen tijekom primjene potencijalnog lijeka u kliničkim ispitivanjima, ali taj štetan događaj ne mora biti u uzročnoj vezi s lijekom (Zakon o lijekovima – 2013; Francetić I i Huić M – 2014).

Svaki lijek, kao i medicinski i biljni proizvod, može biti uzrok nuspojava. Pravovremeno prepoznavanje nuspojava kao uzroka stanja kod bolesnika važno je kako bi se spriječile ozbiljne posljedice za bolesnika, kao i smanjila smrtnost od nuspojava.

Prema podacima FDA-a štetni učinci lijekova četvrti su po redu uzrok smrti u SAD-u, ispred plućnih bolesti, AIDS-a i nesreća, a procjenjuje se kako se u bolnicama u SAD-u događa 300.000 štetnih učinaka lijekova koji se mogu spriječiti (Berkowitz BA - 2011).

Farmakovigilancija je disciplina koja obuhvaća sve aktivnosti vezane uz otkrivanje, kliničku procjenu, razumijevanje, prevenciju nuspojava i štetnih učinaka lijekova te nova saznanja o škodljivosti primjene lijekova.

3.2. Praćenje nuspojava lijekova

Podaci o nuspojavama lijekova mogu se prikupiti putem triju osnovnih metoda:

1. Klinički terapijski pokus (faza 4 koja uključuje postmarketinško praćenje na većem broju pacijenata)
2. Epidemiološke tehnike
3. Spontano praćenje nuspojava čiji prijavitelji mogu biti, kako liječnici i farmaceuti, tako i sami korisnici lijekova.

Od 2005. godine Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) prikuplja prijave u Republici Hrvatskoj o nuspojavama na lijekove, cjepiva i dodatke prehrani. Prije 2005. godine nuspojave lijekova prijavljivale su se Hrvatskom nacionalnom centru za nuspojave koji je djelovao u sklopu KBC-a Zagreb. Svake godine na mrežnim stranicama HALMED-a objavljuje se godišnje izvješće o nuspojavama. Prema izvješću za 2013. Godinu, HALMED-u je ukupno prijavljena 2.491 nuspojava, od čega se 2.223 prijave odnosilo na lijekove, njih 189 na cjepiva, 13 prijava na dodatke prehrani, te 66 sumnji na ozbiljne nuspojave u kliničkim ispitivanjima. Potrebno je naglasiti da Hrvatska posljednjih nekoliko godina bilježi porast prijavljivanja nuspojava na lijekove, što se može pripisati, kako sve većem osvješćivanju liječnika i ljekarnika o nužnosti prijavljivanja, tako i javnozdravstvenoj

akciji koja je bila usmjerena prema samim korisnicima lijekova (Francetić I i Huić M - 2014).

WHO je osnovao 1978. godine u Švedskoj Suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsali za međunarodno praćenje lijekova (engl. *The Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*; WHO-UMC). Broj zemalja članica koje sudjeluju u programu praćenja nuspojava je 111 te je u stalnom porastu. Hrvatska već sudjeluje 30 godina u programu.

Glavni ciljevi praćenja nuspojava uključuju:

1. Rano otkrivanje nepoznatih nuspojava
2. Otkrivanje porasta učestalosti već poznatih nuspojava
3. Otkrivanje čimbenika rizika i mehanizama nuspojava
4. Kvantificiranje rizika nastanka nuspojava
5. Analiza i protok informacija potrebnih u propisivanju lijekova i zakonodavstu o lijekovima.

3.2.1. Skupine nuspojava

Razlikujemo 7 tipova nuspojava s obzirom na mehanizam njihova nastanka označenih slovima A do G (Francetić I i Huić M - 2014).

Tip A nuspojave su farmakodinamičke nuspojave koje su posljedica povećanog farmakološkog učinka lijeka. Po naravi su one predvidive i ovisne o dozi. Javljaju se uz visoku učestalost i niski mortalitet. Najčešće se liječe usklađenjem doze lijeka (npr. pojačan rizik krvarenja na varfarin).

Tip B su nuspojave neovisne o osnovnom farmakološkom učinku. One su neočekivane i nisu ovisne o dozi primijenjenog lijeka. Javljaju se uz nisku učestalost i visoki mortalitet. Najčešće su posljedica imunoloških reakcija i genetskih varijacija među bolesnicima. Liječenje takvih nuspojava sastoji se od ukidanja primjene lijeka (npr. razvoj osipa na primjenu penicilinskih antibiotika).

Tip C su nuspojave tzv. statističkog učinka. Radi se o porastu učestalosti određene bolesti tijekom primjene određenog lijeka. Njihov mehanizam je nepoznat,

javljaju se uz dugu latenciju i nemoguće ih je eksperimentalno reproducirati. (npr. porast učestalosti malignih bolesti opažen u multicentričnoj studiji prevencije ishemijske bolesti srca u bolesnika koji su uzimali klofibrat)

Tip D su odgođene reakcije koje se javljaju o nakon duljeg vremena primjene lijeka, a najčešće se radi o kancerogenosti i teratogenosti.

Tip E su reakcije koje nastaju zbog obustave primjene lijeka (npr. prestanak primjene benzodijazepina).

Tip F su reakcije neuspjeha liječenja.

Tip G su genetičke reakcije.

3.2.2. Uzročno-posljedična povezanost nuspojave i lijeka

Prilikom prikupljanja podataka o nuspojavama lijeka procjenjuje se vjerojatnost povezanosti nastanka nuspojave i korištenja određenog lijeka. Procjena uzročno-posljedične povezanosti nuspojave i lijeka postala je uobičajena rutinska procedura u farmakovigilanciji.

Prednosti postojanja standardizirane metode procjene uzročno-posljedične veze su te što se na taj način smanjuje neslaganje među ocjenjivačima, omogućuje se klasifikacija vjerojatnosti povezanosti, ocjenjuju se individualni slučajevi i omogućava znanstvena i edukativna evaluacija.

Ono što metode procjene uzročno posljedične veze ne mogu pružiti je točna kvantitativna procjena povezanosti reakcije i lijeka, odvojiti valjane od nevaljanih slučajeva, dokazati povezanost nuspojave i lijeka te kvantificirati doprinos lijeka razvoju reakcije.

Trenutno su u široj primjeni dvije metode za procjenu uzročno-posljedične povezanosti.

3.2.2.1. Metoda Svjetske zdravstvene organizacije (WHO-UMC)

WHO-UMC metoda razvijena je u suradnji s Nacionalnim centrima koji sudjeluju u programu međunarodnog praćenja nuspojava. Metoda uzima u obzir kliničko-patološki aspekt reakcije i kvalitetu prikupljene dokumentacije ili opažanja

reakcije. S obzirom da se farmakovigilancija većinom fokusira na prepoznavanje do sad nepoznatih i neočekivanih nuspojava, prethodno znanje o sličnim reakcijama i statistička vjerojatnost imaju manje bitnu ulogu u ovoj metodi. Međutim, poznato je također da se zbog različitog tumačenja definicija ocjena među ocjenjivačima mogu dogoditi razlike u ocjenjivanju povezanosti. Tablica 1 prikazuje ovu metodu (WHO-UMC - 2010).

Tablica 1. Kategorije ocjena uzročno posljedične povezanosti nuspojave s primjenom lijeka. Prema: WHO-UMC (2010)

Ocjena povezanosti	Kriteriji ocjenjivanja
Sigurna	• Postoji vjerodostojna vremenska povezanost između događaja ili laboratorijske abnormalnosti te uzimanja lijeka • Ne može se objasniti drugim lijekovima ili bolešću • Postoji odgovor na ukidanje lijeka (farmakološki, patološki) • Događaj određen farmakološki ili fenomenološki (objektivan i specifičan medicinski poremećaj ili poznati farmakološki fenomen) • *Rechallenge* (ponovna pojava reakcije nakon ponovnog uvođenja lijeka u terapiju) zadovoljavajuć, ukoliko je potrebno
Vjerojatna	• Postoji vjerodostojna vremenska povezanost između događaja ili laboratorijske abnormalnosti te uzimanja lijeka • Nije vjerojatno da je povezan s drugim lijekovima ili bolestima • Postoji klinički razuman odgovor na ukidanje lijeka • Nije potreban *rechallenge*
Moguća	• Postoji vjerodostojna vremenska povezanost između događaja ili laboratorijske abnormalnosti te uzimanja lijeka • Može se objasniti i drugim lijekovima ili bolestima • Informacija o ukidanju lijeka može biti nedostupna ili nejasna
Nije vjerojatna	• Vremenska povezanost između događaja ili laboratorijske abnormalnosti je takva da se veza s lijekom čini manje vjerojatnom, ali ne i nemogućom • Bolest ili drugi lijek daju vjerodostojno objašnjenje
Neklasificirana	• Postoji događaj ili laboratorijska abnormalnost • Potrebni su dodatni podaci za valjanu procjenu ili se dodatni podaci trenutno pregledavaju
Nije moguće ocijeniti	• Prijava sugerira nuspojavu lijeka • Ne može se ocijeniti jer su podaci nedovoljni ili kontradiktorni • Dodatni podaci se ne mogu pribaviti ili potvrditi

3.2.2.2. „Naranjo“ metoda

„Naranjo“ metoda posebno je popularna među kliničarima zbog svoje jednostavnosti i brzine procjene. Bazira se na 10 pitanja koja nude tri moguća odgovore: da, ne ili nije poznato. Svaki odgovor donosi određen broj bodova (u rasponu -1 do +2). Ukupan broj bodova na kraju se zbraja te ovisno o rezultatu govori nam o jačini uzročno-posljedične povezanosti između lijeka i nuspojave. Pitanja koja čine Naranjo metodu prikazana su u tablici 2 (Naranjo CA i sur. - 1981).

Tablica 2. „Naranjo“ metoda za procjenu uzročno-posljedične povezanosti lijeka i nuspojave. Prema: Naranjo CA i sur. (1981)

PITANJE	DA	NE	NP*
Postoje li prijašnja izvješća o ovoj reakciji?	+1	0	0
Je li se reakcija pojavila nakon davanja lijeka?	+2	-1	0
Je li se reakcija popravila nakon ukidanja lijeka pod sumnjom ili davanja specifičnog antagonista?	+1	0	0
Je li se reakcija pojavila nakon ponovne primjene lijeka?	+2	-1	0
Postoje li drugi uzroci, pored lijeka, koji bi mogli uzrokovati navedenu reakciju?	-1	+2	0
Je li se ista rekacija ponovno pojavila nakon davanja placeba?	-1	+1	0
Je li u krvi (ili drugim tekućinama) pronađena koncentracija lijeka koja je poznata kao toksična?	+1	0	0
Je li reakcija bila ozbiljnija nakon povećanja doze ili manje ozbiljna nakon smanjenja doze?	+1	0	0
Je li pacijent imao sličnu reakciju prilikom izloženosti istom ili sličnom lijeku u prošlosti?	+1	0	0
Je li štetna reakcija potvrđena objektivno?	+1	0	0

*nije poznato

Tumačenje rezultata: >9 = sigurna povezanost; 5-9 = vjerojatna povezanost; 1-4 = moguća povezanost; 0 = upitna povezanost.

3.2.3. Ozbiljnost i intenzitet nuspojave

Na mrežnoj stranici HALMED-a nalazi se lista ozbiljnih nuspojava kodiranih prema medicinskom riječniku za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) koje se, neovisno o tome je li ispunjen koji od kriterija iz poglavlja 3.1., uvijek smatraju ozbiljnim reakcijama. Listu ozbiljnih nuspojava donjele su radna skupina CIOMS-V (engl. Council for International Organizations of Medical Science – Practical Issues in Pharmacovigilance osnovan od strane WHO-a i UNESCO-a) i Europska agencija za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA) (HALMED - 2012).

Ozbiljnost nuspojave kao mjeru mogućnosti izazivanja trajne štete potrebno je razlikovati od intenziteta nuspojave, mjere jačine reakcije u pojedinaca. Intenzitet reakcije ne mora uvijek nužno govoriti o ozbiljnosti reakcije, npr. ventrikularna tahikardija neovisno o stupnju intenziteta uvijek se smatra ozbiljnom reakcijom, dok diskoloracija urina neovisno o svojem intenzitetu neće biti smatrana ozbiljnom (Arnoson JK - 2011).

Američki nacionalni institut za rak razvio je skalu za ocjenjivanje intenziteta reakcija na lijekove korištene u kemoterapiji karcinoma, međutim ta se skala danas široko upotrebljava u ocjenjivanju drugih neželjenih reakcija. Skala ima 5 stupnjeva koji se ne moraju koristiti kod svih reakcija, npr. hemoliza se može ocijeniti kroz svih 5 stupnjeva, umor se može ocijeniti stupnjevima od 1 do 4, a serumska bolest stupnjevima 3 i 5 (National Cancer Institute - 2009).

Stupnjevi skale su: 1 = blaga reakcija; 2 = umjerena reakcija; 3 = teška reakcija; 4 = životno ugrožavajuća ili onemogućavajuća reakcija; 5 = reakcija dovela do smrti

3.2.4. MedDRA rječnik medicinskih pojmova

MedDRA riječnik je usvojen i dostupan za široku upotrebnu od ožujka 1999. godine (Brown i sur. - 1999).

MedDRA sadrži pojmove na engleskom jeziku koji se odnose na stanja u ljudi. Pojmovi iz rječnika pokrivaju medicinske dijagnoze, sindrome, simptome i znakove, neželjene reakcije, indikacije, imena radioloških, laboratorijskih i drugih pretraga, kirurške i medicinske procedure te socijalne okolnosti. MedDRA ne sadrži

nomenklaturu lijekova ili medicinskih proizvoda. Isto tako ne dopušta korištenje pojmova za opisivanje ozbiljnosti bolesti, učestalosti bolesti i demografskih osobina pacijenta (Brown EG i Harrison JE - 2011).

MedDRA se može koristiti za pisanje standardiziranih Sažetaka opisa svojstava lijeka, a i prilikom pisanja dokumenta za registraciju lijekova. MedDRA pojmovi upotrebljavaju se u farmakovigilanciji i kontinuiranom praćenju sigurne primjene lijekova (White - 1998).

Prilikom praćenja nuspojava u Republici Hrvatskoj, HALMED se služi pojmovima kodiranima prema MedDRA rječniku. MedDRA pojmovi hijerarhijski se dijele kako je prikazano u tablici, svakom LLT (*lowest level term*) pojmu mogu se pridružiti više razine pojma od PT (*preferred term*), HLT (*high level term*), HLGT (*high level group term*) do SOC (*system organ class*). Prilikom unošenja u bazu nuspojava, one se kodiraju LLT pojmom dok se za pretraživanje baza koristi PT pojam koji objedinjuje više varijacija koje se mogu izraziti LLT pojmom. Struktura MedDRA rječnika na primjeru reakcije crvenilo lica prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Hijerarhija MedDRA rječnika. Prema: Brown EG i Harrison JE (2011)

MedDRA hijerarhija	Br. pojmova	Primjer
System organ class (SOC)	26	Skin and subcutaneous tissue disorders
High level group term (HLGT)	335	Epidermal and dermal conditions
High level term (HLT)	1709	Erythemas
Preferred term (PT)	18 786	Erythema
Lowest level term (LLT)	68 258	Redness of face

4. HEPATOTOKSIČNOST LIJEKOVA

Toksični učinci lijekova, alternativnih medicinskih proizvoda, dodataka prehrani i biljnih preparata na jetru postaju sve važniji zdravstveni problem. Veliki udio tih reakcija viđenih u kliničkoj praksi je nepredvidiv tj. nisu u vezi s farmakološkim karakteristikama lijeka. Hepatotoksične reakcije su najčešće kombinacija tri faktora: lijeka koji ima potencijal stvaranja toksičnih radikala, pacijenta s genetskom predispozicijom i utjecaja okoline.

Incidencija hepatotoksičnosti u kliničkoj praksi je malo poznata. Procjenjuje se između 1 na 10.000 i 1 na 100.000 stanovnika za većinu lijekova (Larrey D 2002). Prema studiji u Francuskoj, smatra se da je stvarna incidencija hepatične toksičnosti oko 14 slučajeva na 100.000 stanovnika, što je 16 puta veća brojka od slučajeva prijavljenih francuskoj regulatornoj agenciji (Sgro C i sur. - 2002).

Uzevši u obzir navedenu stopu učestalosti hepatotoksičnih reakcija, vrlo je moguće i izgledno da se reakcije hepatotoksičnosti prouzročene lijekom neće dogoditi prilikom kliničkih ispitivanja lijekova. Naime faza 3 kliničke studije provodi se na nekoliko tisuća ispitanika, a kako bi uočili reakcije s razinom učestalosti od 1 na 10.000 slučajeva, kliničko ispitivanje bilo bi potrebno provesti na 3-4 puta većem broju slučajeva od 10.000 (Rosner B - 1995).

Upravo iz navedenih razloga naročito je važno kontinuirano praćenje nuspojava nakon stavljanja gotovog lijeka u promet jer će upravo tada lijek koristiti znatno veći broj pacijenata nego u kliničkom ispitivanju. Prema studiji koja je proučavala povučene lijekove s tržišta EU od 2002. do 2011., od ukupno 19 lijekova povučenih s tržišta zbog nuspojava, na drugom mjestu (4 od 19 slučajeva) nalaze se reakcije hepatobilijarnog sustava. Na prvom mjestu (9 od 19 slučajeva) nalazili su se kardiovaskularni poremećaji (McNaughton R i sur. - 2014).

4.1. Rizični čimbenici

Brojni rizični čimbenici mogu utjecati na učestalost pojavnosti hepatotoksičnih reakcija. Najznačajniji čimbenici su dob, spol, rasa i genetski čimbenici.

Dob je sigurno jedan od važnijih čimbenika hepatotoksičnosti. Poznato je da osobe starije dobi imaju veći rizik od razvoja hepatotoksičnih reakcija zazvanih izonijazidom (Pande JN i sur. - 1996), dok su djeca podložnija hepatotoksičnosti uzrokovanoj valproatom (Dreifuss FE i sur. - 1987). Postojala je također pretpostavka o povećanoj incidenciji hepatotoksičnosti u ženskog spola, međutim ona na kraju populacijskim studijama nije dokazana (Sgro C i sur. - 2002).

Dokazana je također povećana sklonost crne rase za reakcije na antikonvulzivnu terapiju, kao i bijele rase za jetrenu toksičnost povezanu s flukloksacilinom.

Od genetskih čimbenika, dokazana je povećana sklonost hepatotoksičnosti u nositelja gena *HLAB5701* kod korištenja flukloksacilina i abakavira. Estrogenom uzrokovana kolestaza može se povezati s mutacijom gena *ABC B11* koji kodira pumpu za izlučivanje žučnih soli. Valproatom inducirana toksičnost vezuje se uz mutaciju *POL G1* gena za mitohondrijsku polimerazu gama, dok se dvostruki nul-genotip za *GST M1 T1*, koji je ključni gen za borbu protiv oksidativnog stresa, može povezati s hepatotoksičnim učincima brojnih lijekova od kojih su najvažniji nesteroidni antireumatici i antibiotici (Lozano-Lanagran M i sur. - 2011).

Međutim ni jedan spomenuti rizični čimbenik sam za sebe nije dovoljno specifičan za prepoznavanje razvoja hepatotoksičnosti na lijek.

4.2. Klinička slika oštećenja jetre

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima čine klinički simptomi poznatih bolesti jetre. Najčešće je to slika virusnog hepatitisa, ali su isto tako mogući i drugi oblici kao kronični hepatitis, ciroza jetre, primarna bilijarna bolest nalik cirozi, veno-okluzivna bolest, novotvorine jetre i brojna druga stanja (Andrade RJ i sur. - 2006).

Simptomi i znakovi hepatotoksičnosti izazvani lijekom su najčešće nespecifični i slični bilo kojem akutnom oštećenju jetre i uključuju opću slabost, anoreksiju, mučninu, bol u trbuhu, vrućicu, žuticu, prisutnost bilirubina u mokraći i svrbež. Međutim neki lijekovi mogu dati kliničku sliku oštećenja jetre karakterističnu za taj lijek. Simptomi kao što su osip, vrućica i edem lica uz eozinofiliju i atipičnu limfocitozu mogu pomoći u dijagnozi i karakteristični su za hepatotokičnost izazvanu aromatskim antikonvulzivima, sulfonamidima i alopurinolom (Fontana R i sur. - 2010).

4.3. Vrste jetrenog oštećenja

Tri su vrste lijekom uzrokovanog oštećenja jetre (engl. *drug-induced liver injury*, DILI). Dijagnostički kriteriji su podložni stalnim promjenama, a posljednje promjene učinjene su još 1990. godine. Tada ustanovljeni kriteriji koriste se i danas (tablica 4).

Tablica 4. Klasifikacija lijekom uzrokovanog oštećenja jetre od strane CIOMS-a. Prema: Benichou C (1990)

Klasifikacija	Dijagnostički kriterij
Akutno hepatocelularno oštećenje	ALT > 5x ULN ili R ≥ 5
Kolestatsko oštećenje	AP > 2x ULN ili R ≤ 2
Mješovito oštećenje	AP > 2x ULN i ALT > 2x ULN ili 2 < R > 5

*ALT = alanin aminotransferaza; AP = alkalna fosfataza; ULN = gornja granica normalne vrijednosti; R = (ALT/ULN) / (AP/ULN)

Najčešći oblik koji se javlja je hepatocelularna toksičnost sa žuticom i može uzrokovati smrt u 10 do čak 50% pacijenata ili zahtijevati hitnu transplantaciju jetre (Zimmerman HJ - 1978).

4.3.1. Akutno hepatocelularno oštećenje

Akutno hepatocelularno oštećenje karakterizirano je izrazitim povećanjem ALT-a. ALT se općenito u odnosu na AST smatra enzimom koji je puno specifičniji za jetru. AP će najčešće biti samo neznatno povišen. Istovremena prisutnost žutice, poremećene funkcije jetre i encefalopatije pokazatelj je ozbiljnog oštećenja jetre. Ukoliko se ovi znakovi razviju u razdoblju kraćem od 26 tjedana nakon početka bolesti u pacijenta bez prethodno dokazanog oštećenje jetre, oni su dokaz akutnog zatajenja jetre i takav pacijent kandidat je za transplantaciju, u suprotnom je njegova prognoza jako loša (Polson J - 2005).

4.3.2. Kolestatsko oštećenje

Kolestatsko oštećenje jetre karakterizirano je žuticom i svrbežom. Povećanje AP-a u ovom slučaju izrazitije je u odnosu na ALT. Oporavak od ovog stanja obično može potrajati tjednima ili mjesecima, a u rijetkim slučajevima bolest može progredirati u kroničnu zbog ponavljajućih oštećenja bilijarnih vodova. Kolestatko oštećenje općenito će se manje vjerojatno komplicirati u ozbiljno stanje, iako može vremenski potrajati znatno dulje (Navarro VJ i Senior JR - 2006).

4.3.3. Mješovito oštećenje

Mješovito oštećenje kombinacija je hepatocelularnog i kolestatskog oštećenja. Karakteristika tog oštećenja je da su i ALT i AP povišeni barem dvostruko u odnosu na normalnu razinu.

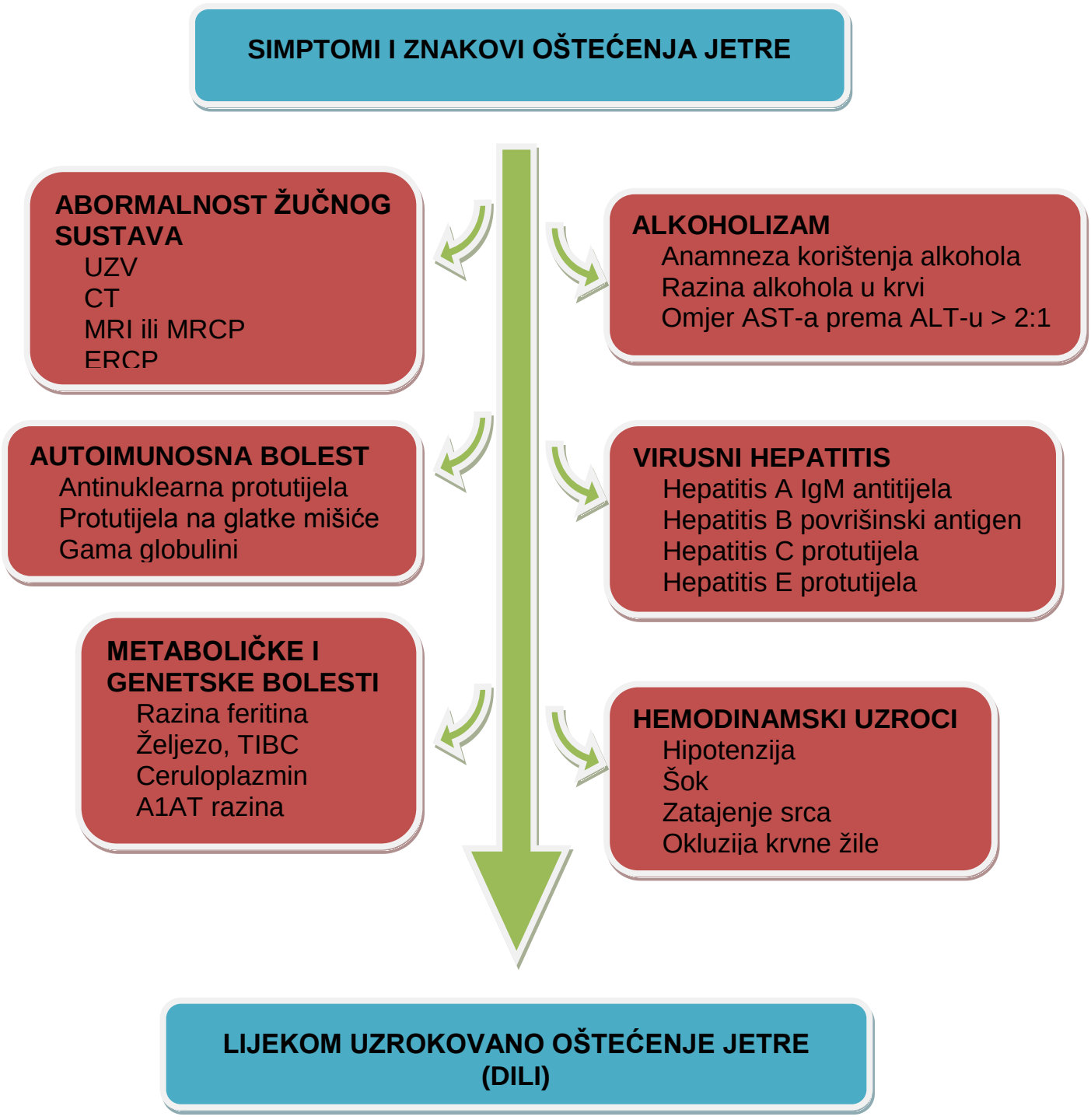
4.4. Dijagnostika

Dijagnostika i dokazivanje DILI-ja pravi je klinički izazov. Samo određeni slučajevi, kao što je npr. otrovanje paracetamolom, imaju jasne biokemijske markere (toksična koncentracija u plazmi) koji mogu dokazati da je oštećenje zaista uzrokovano lijekom.

Pojava simptoma kao što su anoreksija, mučnina, umor s očitom žuticom za vrijeme korištenja lijeka u osobe s prethodno urednim funkcijama jetre trebala bi

pobuditi sumnju u lijekom uzrokovanu hepatotoksičnost. Dijagnostika DILI-ja temelji se na metodi isključivanja poznatih uzroka. Postupak je prikazan na Shemi 1.

Shema 1. Postupci isključivanja poznatih uzroka oštećenja jetre. Prema: Navarro VJ i Senior JR (2006)



*UZV – ultrazvuk, CT – kompjuterizirana tomografija, MRI – magnetna rezonancija, MRCP – magnetnorezonantna kolangiopankreatografija, ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, A1AT – alfa$_1$-antitripsin

4.4.1. Krvni testovi

Većina jetrenih testova danas se radi rutinski kod svakog primitka u bolnicu. Na raspolaganju su nam testovi jetrene funkcije, biokemijski markeri, hematološki testovi, imunološki testovi te različite genetske analize.

4.4.1.1. Testovi jetrene funkcije

Serumski albumin može nam biti dobar pokazatelj sintetičke funkcije jetre. U akutnim stanjima obično su njegove razine normalne dok u kroničnim stanjima njegova sniženost korelira s težinom stanja, a nagli pad njegove vrijednosti je obično loš prognostički znak.

Protrombinsko vrijeme (PT) za razliku od albumina može nam biti pokazatelj i akutnog i kroničnog stanja jetre. Ukoliko se nađe snižena razina, važno je diferencijalno dijagnostički pomisliti i na sniženu razinu vitamina K te je isključiti.

4.4.1.2. Jetreni biokemijski testovi

Bilirubin se u normalnim uvjetima gotovo u cijelosti nalazi u nekonjugiranom obliku. Povišenje bilirubina kod oštećenja jetre obično je udruženo i s drugim poremećajima u biokemijskim testovima. Važno je razlikovati nalazi li se povišenje bilirubina u konjugiranom ili nekonjugiranom obliku, jer povišenje nekonjugiranog bilirubina obično govori u prilog hemolitičkom uzroku žutice i hiperbilirubinemije.

Aminotransferaze se normalno nalaze u hepatocitima, te je njihovo povišenje obično znak hepatocelularnog oštećenja.

- **Aspartat aminotransferaza (AST)** je uglavnom mitohondrijski enzim, te se njezino povišenje može naći u stanjima kao što su jetrena nekroza, infarkt miokarda, ozljeda mišića i kongestivno srčano zatajenje
- **Alanin aminotransferaza (ALT)** je citosolni enzim te je njegovo povišenje specifično za oštećenja jetre.

Alkalna fosfataza (AP) enzim je koji se nalazi u kanalikularnim i sinusoidalnim membranama jetre, međutim prisutan je i u kostima, crijevima i

placenti. Njegovo porijeklo može se ustanoviti elektroforetski ili se može pretpostaviti da je iz jetre uz konkomitantno povišeni GGT. Povišene vrijednosti AP-a uvijek se nalaze u kolestatskim stanjima neovisno o uzroku, a važno je isključiti ostale uzroke kao što su metastaze ili ciroza.

Gama glutamil transpeptidaza (GGT) mikrosomalni je enzim koji je prisutan u brojnim tkivima. Njegovo povišenje ne mora biti povezano sa stanjima jetre. Blago povišenje može biti znak konzumacije alkohola, a udruženo s AP-om kod kolestaze.

Virusni markeri su važan parametar zbog toga što su virusi vrlo čest uzročnik jetrenih stanja. Danas su nam dostupni testovi za gotovo sve viruse koji uzrokuju hepatitise.

4.4.1.3. Hematološki testovi

Uvijek je važno kod svake sumnje na oštećenje jetre napraviti kompletnu krvnu sliku. Moguće je u stanjima kolestaze pronaći eritrocite abnormalnih oblika i sniženu razinu vitamina K. Konzumacija alkohola može biti udružena s makrocitozom s leukopenijom i trombocitopenijom. Aplastična anemija može se pronaći kod pacijenata s virusnim hepatitisom, dok povišenje razine feritina može biti prisutno kod hemokromatoze.

4.4.2. Slikovne metode

Na raspolaganju nam danas stoje brojne radiološke metode prikaza jetre kao što su ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija, magnetna rezonancija, rendgen, scintigrafija, endoskopske metode, kolangiografija te angiografija.

4.4.2.1. Ultrazvuk (UZV)

Neinvazivna, sigurna i relativno jeftina metoda omogućava nam prikaz jetrene strukture, žučnjaka, glavnog žučnog voda, gušterače, portalne vene i ostalih struktura u abdomenu. Ultrazvukom možemo vidjeti promjene u strukturi jetrenog parenhima te strana tijela u žučnom sustavu kao što su kamenci. Kolor dopler

omogućava nam prikaz vaskularizacije jetre, protok kroz portalne vene, vaskularizaciju jetrenih lezija i povećanje limfnih čvorova.

Endoskopski ultrazvuk radi se uvođenjem male sonde u duodenum. Tim putem možemo prikazati bilijarno stablo u visokoj rezoluciji. Također nam omogućava detaljniju analizu tumora i metastaza uz jetru te procjenu operabilnosti.

4.4.2.2. Kompjuterizirana tomografija (CT)

CT je metoda komplementarna ultrazvuku. Omogućava nam detaljnu analizu anatomskih struktura jetre i abdomena. Mana je ta što uključuje izlaganje pacijenta ionizirajućem zračenju, međutim novijim metodama snimanja doze zračenja svedene su na minimum. Ultrazvuk i dalje ima prednost kod prikazivanja žučnog mjehura i voda. CT ima prednost kod pretilih pacijenata jer ultrazvučni valovi teže prodiru kroz masno tkivo.

4.4.2.3. Magnetna rezonancija (MRI)

Ova metoda ne uključuje izlaganje pacijenta ionizirajućem zračenju. Omogućuje nam detaljan prikaz jetrenih struktura te je najbolja metoda u fokalnim jetrenim lezijama. Različite bolesti imaju različite karakteristike u T1 i T2 modusu snimanja.

Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (*engl. magnetic resonance cholangiopancreatography,* MRCP) poseban je način snimanja koji omogućuje visoko kvalitetno snimanje žučnog i gušteračnog voda te u dijagnostičke svrhe može zamijeniti ERCP.

4.4.2.4. Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP)

Ova metoda se izvodi uvođenjem endoskopa u duodenum i ampulu papile Vatteri. Nakon toga se injicira kontrastno sredstvo te se putem fluoroskopije promatra struktura žučnih vodova. Ova metoda omogućava i terapijske zahvate kao što je uklanjanje kamenaca, drenaža bilijarnog sustava i aplikacija brahiterapije.

4.4.3. Biopsija jetre

Biopsija jetre omogućava nam patohistološku analizu uzorka jetrenog tkiva. Izvodi se uvođenjem široke igle perkutano u jetru, a može biti vođena ultrazvukom ukoliko želimo ispitati specifičnu jetrenu leziju. Moguć je također i transjugularni pristup u slučaju poremećaja koagulacije ili laparoskopski pristup.

Oštećenja određenim lijekovima mogu imati određenu patohistološku sliku specifičnu za njih, npr. mikrovezikularna steatoza kod valproata i tetraciklina, slika akutnog hepatitisa kod izonijazida, slika kolestatske ozljede kod klavulonske kiseline i klorpromazina te eozinofilni upalni infiltrat u portalnoj trijadi kod fenitiona (Navarro VJ Senior JR 2006). Međutim biopsija jetre sama po sebi bez ostalih parametara i isključenja ostalih mogućih uzroka ne može sigurno govoriti u prilog DILI-ja.

4.5. Ocjena uzročno-posljedične povezanosti

Uzevši u obzir brojne nedostatke postojećih metoda za ocjenu uzročno-posljedične povezanosti prilikom ocjenjivanja hepatotoksičnih reakcija s lijekom, 1993. godine skupina stručnjaka razvila je objektivnu metodu za procjenu uzročno-posljedične povezanosti hepatotoksičnih reakcija. Tako je, bazirana na međunarodnom konsenzusu kriterija za DILI koji je objavljen nekoliko godina prije (Benichou C - 1990), nastala Roussel Uclaf metoda za procjenu uzročno-posljedične povezanosti (engl. Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) (Danan G i Benichou C - 1993).

4.5.1. RUCAM metoda

Metoda se sastoji od 9 pitanja gdje se ovisno o odgovoru na svako pitanje dodjeljuju bodovi od -3 do +3 što nam daje raspon od 7 stupnjeva (-3, -2, -1, 0, +1, +2, +3), međutim ne primjenjuju se svi stupnjevi kod svakog pitanja. Izgled i stupnjevanje svakog pitanja u metodi prikazani su u tablici 5.

Uzevši u obzir rezultate iz navedene tablice, povezanost se ocjenjuje kao isključena ≤ 0; nije vjerojatna od 1 do 2; moguća od 3 do 5; vjerojatna od 6 do 8; vrlo vjerojatna >8.

Tablica 5. RUCAM metoda. Prema: Danan G i Benichou C (1993)

VRIJEME DO NASTANKA REAKCIJE	
Vrlo uvjerljivo	+3
Uvjerljivo	+2
Podudarajuće	+1
Neuvjerljivo	0
Ukoliko je nepodudarno - slučaj ocjenjujemo kao nepovezan	
Ukoliko informacija nije dostupna - slučaj je nedovoljno dokumentiran	
TIJEK REAKCIJE	
Vrlo uvjerljiv	+3
Uvjerljiv	+2
Podudarajući	+1
Suprotan učinku lijeka	-2
Neuvjerljiv ili informacija nije dostupna	0
RIZIČNI ČIMBENICI ZA REAKCIJU NA LIJEK	
Prisutan	+1*
Nije prisutan	0
LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI	
Vrijeme prema nastanku reakcije nepodudarno**	0
Vrijeme prema nastanku reakcije podudarajuće, ali reakcija nije od prije poznata	-1
Vrijeme prema nastanku reakcije podudarajuće i reakcija je od prije poznata	-2
Učinak lijeka na reakciju dokazan u ovom slučaju	-3
Informacija nije dostupna	0
DRUGI MOGUĆI UZROCI REAKCIJE	
Isključeni	+2
Mogući ili nisu istraženi	+1 do -2
Vjerojatni	-3
PRETHODNE INFORMACIJE O LIJEKU	
Reakcija nije poznata od prije	0
Reakcija poznata od prije ali nije navedena u sažetku	+1
Reakcija poznata od prije i navedena u sažetku	+2
ODGOVOR NA PONOVNU PRIMJENU LIJEKA	
Pozitivan	+3
Podudarajući	+1
Negativan	-2
Informacija nije dostupna	0
POZNATA TOKSIČNA KONCENTRACIJA LIJEKA U PLAZMI	
Da	+3
REAKCIJA POTVRĐENA LABORATORIJSKIM TESTOVIMA	
Pozitivno	+3
Negativno	-3
Nije poznato	0

*za svaki čimbenik rizika po 1 bod, maksimalno 2
**nepodudarno vrijeme – reakcija je počela prije primjene lijeka ili više od 15 (za hepatocelularnu reakciju) ili 30 dana (za kolestatsku reakciju) nakon prekida terapije lijekom

4.6. Liječenje

Prvu i najvažniju stvar koju je potrebno napraviti u liječenju kod sumnje na DILI je odmah prekinuti terapiju s lijekom pod sumnjom. Neprekidanje terapije lijekom može dovesti do razvoja fulminantnog ili kroničnog oblika bolesti (Andrade RJ i sur. - 2006).

Prekidanje lijeka pod sumnjom trebalo bi biti praćeno poboljšanjem jetrene funkcije iako se tijekom nekoliko dana ili čak tjedana još može pratiti pogoršanje. Oporavak je puno sporiji ukoliko se radilo o kolestatskom oštećenju.

Od lijekova za liječenje DILI-ja na raspolaganju nam je npr. kod otrovanja paracetamolom N-acetilcistein. Korištenje kortikosteroida nije se pokazalo učinkovitim u ozbiljnim slučajevima oštećenja jetre (Rakela J i sur. – 1991), dok je stanovita učinkovitost dokazana u nekim slučajevima preosjetljivosti.

4.7. Prevencija

Prevencija hepatotoksičnosti moguća je još u ranim stadijima istraživanja novog lijeka. Tijekom predkliničkih studija na životinjama moguće je detektirati mogućnost razvoja hepatotoksičnosti koja je ovisna o dozi lijeka, međutim nije moguće detektirati nepredvidivu hepatotoksičnost u ljudi.

Faza 1 kliničkog ispitivanja pruža nam prvu mogućnost identifikacije hepatotoksičnosti u ljudi, međutim ona se obično provodi na manjem broju ispitanika (od 12 do 30) i to s vrlo malim dozama i kratkom izloženošću lijeku. Kako kliničko ispitivanje dalje napreduje i sve je više ispitanika uključeno, šanse za identifikaciju hepatotoksičnih reakcija rastu (Navarro VJ i Senior JR - 2006).

4.7.1. „Hyjev zakon“

Još je Zimmerman u svojim istraživanjima uočio da hepatocelularno oštećenje jetre udruženo sa žuticom ima vrlo lošu prognozu (Zimmerman - 1978). Danas se zna zašto je tome tako. Naime jetra ima veliku pričuvnu sposobnost izlučivanja bilirubina te se smatra da čisto hepatocelularno oštećenje jetre (porast ALT-a za više od 5 puta) koje je sposobno izazvati žuticu ili čak blagu

hiperbilirubinemiju (porast bilirubina za više od dva puta) predstavlja oštećenje jetre velikog opsega koje u nekim slučajevima može biti i bez mogućnosti oporavka.

FDA je godinama u svojem radu koristio Zimmermanovo opažanje kako bi identificirao lijekove koji imaju sposobnost izazivanja ozbiljnog oštećenja jetre. Navedeno opažanje o važnosti povišenja parametara jetrene funkcije često se neformalno naziva „Hyjev zakon“ (Hy's law) u čast Hymanu Zimmermanu (Reuben A - 2001).

„Hyjev zakon“ nam omogućava da procijenimo lijekove koji imaju potencijal uzrokovanja ozbiljnog DILI-ja, tj. onaj koji je smrtonosan ili zahtjeva transplantaciju. Učestalost takve reakcije iznosit će otprilike 10% učestalosti slučajeva „Hyjevog zakon“ koje smo uočili tijekom kliničkog ispitivanja lijeka.

Obilježja slučajeva „Hyjevog zakona“ su sljedeća:

1. Lijek uzrokuje hepatocelularno oštećenje jetre koje se dokazuje većom učestalošću povećanja AST-a ili ALT-a koje je 3 ili više puta veće od ULN-a u odnosu na kontrolni lijek ili placebo.
2. Među slučajevima s povećanjem AST-a ili ALT-a nalazi se također povišenje ukupnog bilirubina koje je 2 ili više puta veće od ULN-a s time da je isključena kolestaza kao mogući uzrok (AP u razinama normalnih vrijednosti).
3. Ne mogu se dokazati drugi uzročnici povišenja ALT-a ili AST-a te ukupnog bilirubina kao što je virusni hepatitis, postojeća bolest jetre ili drugi lijek koji može uzrokovati takvo oštećenje.

Pronalazak jednog slučaja „Hyjevog zakona“ tijekom kliničkog ispitivanja može biti zabrinjavajuć, dok dva takva slučaja već imaju visoku prediktivnu vrijednost da se radi o lijeku koji potencijalno uzrokuje ozbiljan DILI ukoliko se primijeni na većoj populaciji.

Lijek dilevalol (beta blokator) pokazao je dva slučaja „Hyjevog zakona“ tijekom kliničkog ispitivanja na 1.000 ispitanika. Lijek nije odobren u SAD-u, a postmarketinške studije provedene u Portugalu otkrile su smrtonosno oštećenje jetre (FDA - 2009).

5. NUSPOJAVE HEPATOBILIJARNOG SUSTAVA U RH

U ovom dijelu rada prikazane su prijave sumnji na nuspojave hepatobilijarnog sustava u Republici Hrvatskoj od 2005. do 2013. godine koje su prijavili zdravstveni djelatnici. Za prikaz ovih podataka korišteni su podaci iz baze Svjetske zdravstvene organizacije „VigiBase“ koje za područje Republike Hrvatske prikuplja HALMED. „VigiBase“ se nalazi u sklopu WHO-UMC-a. Svi podaci korišteni u izradi ovog dijela rada objavljuju se uz dopuštenje HALMED-a.

Kriteriji za pretraživanja podataka iz „VigiBase“ baze bili su: nuspojave zaprimljene u periodu od 1. siječnja 2005. godine do 31. prosinca 2013. godine na području Republike Hrvatske, prijave u kojima je uzročno-posljedična povezanost ocjenjena sigurnom, vjerojatnom ili mogućom i prijave koje sadrže prema MedDRA rječniku SOC (engl. *system organ class*) pojam *hepatobiliary disorders* (ovaj pojam obuhvaća sve poremećaje hepatobilijarnog sustava) i HLGT (engl. *high level group term*) pojam *hepatobiliary investigations* (ovaj pojam obuhvaća sve vrste pretraga jetrenih funkcija). Korištenjem ovih dvaju pojmova obuhvaćene su sve prijave koje su mogle sadržavati sumnje na nuspojavu hepatobilijarnog sustava.

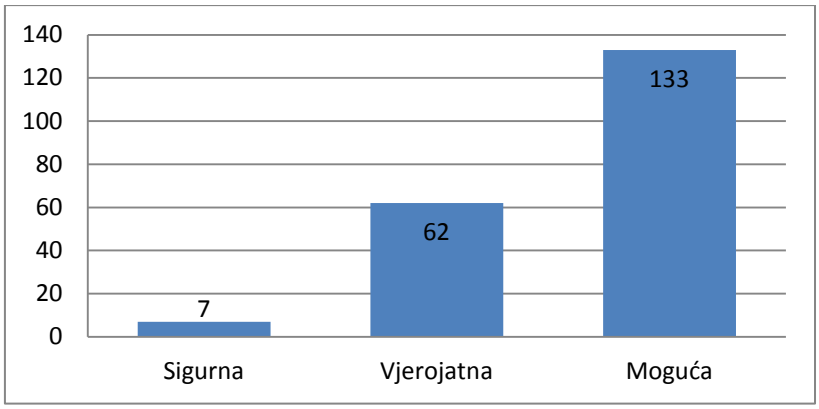
U navedenom periodu zaprimljeno je ukupno 220 prijava sumnje na nuspojavu lijekova koje su zadovoljavale gornje kriterije. Prema strukturi prijavitelja, 187 prijava je zaprimljeno od liječnika, 15 od farmaceuta, 5 od pacijenata, dok u 13 slučajeva identitet prijavitelja nije bio poznat. U daljnjoj obradi podataka proučene su prijave od liječnika i farmaceuta, tako da je ukupno bilo 202 prijave. Struktura prijavitelja prikazana je u tablici 6.

Tablica 6. Struktura prijavitelja nuspojava hepatobilijarnog sustava u RH.

UKUPNO	Liječnik	Farmaceut	Pacijent	Nepoznato
220	187	15	5	13

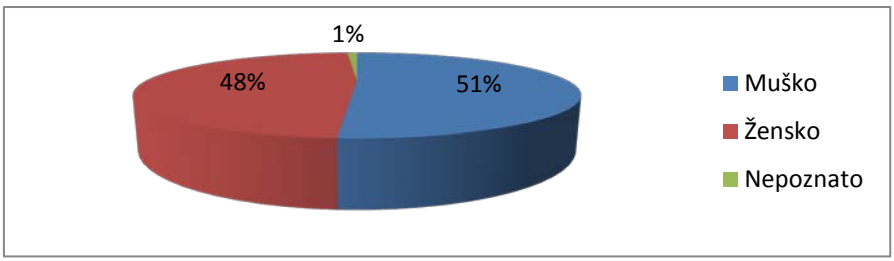
Uzevši u obzir ocjenu uzročno-posljedične povezanosti od navedene 202 prijave, 7 ih je bilo ocjenjeno kao sigurnim, 62 vjerojatnim, 133 mogućim. Nuspojave

koje prati, HALMED ocjenjuje prema WHO-UMC metodi opisanoj u poglavlju 3.2.2.1. Ocjene uzročno-posljedične povezanosti su prikazane na slici 1.

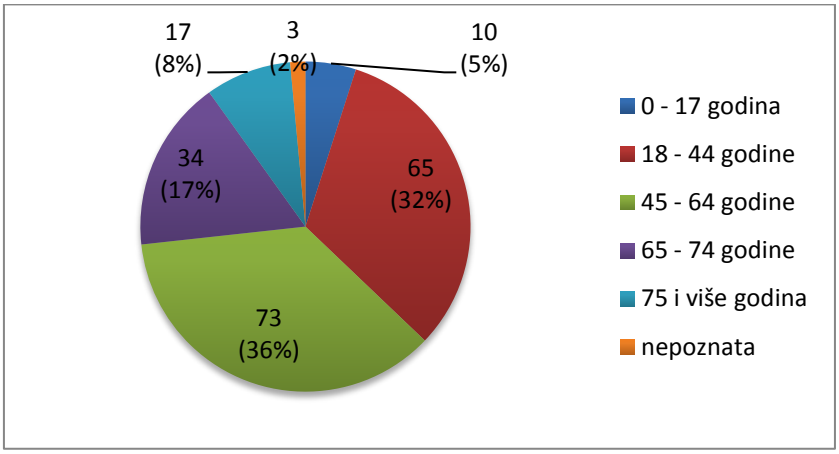


Slika 1. Prikaz ocjena uzročno-posljedične povezanosti lijeka s reakcijom

Prema strukturi pacijenata od 202 zaprimljene prijave, 103 ih se odnosilo na muškarce, 97 na žene, a u 2 slučaja spol nije bio poznat. Prijave su bile najčešće zaprimljene u dobnoj skupini 45 – 64 godine sa 73 prijave (36%). Odmah na drugom mjestu nalazila se dobna skupina 18 – 44 godine sa 65 prijava (32%). Struktura prema spolu i dobnim skupinama pacijenata nalazi se na slikama 2 i 3.

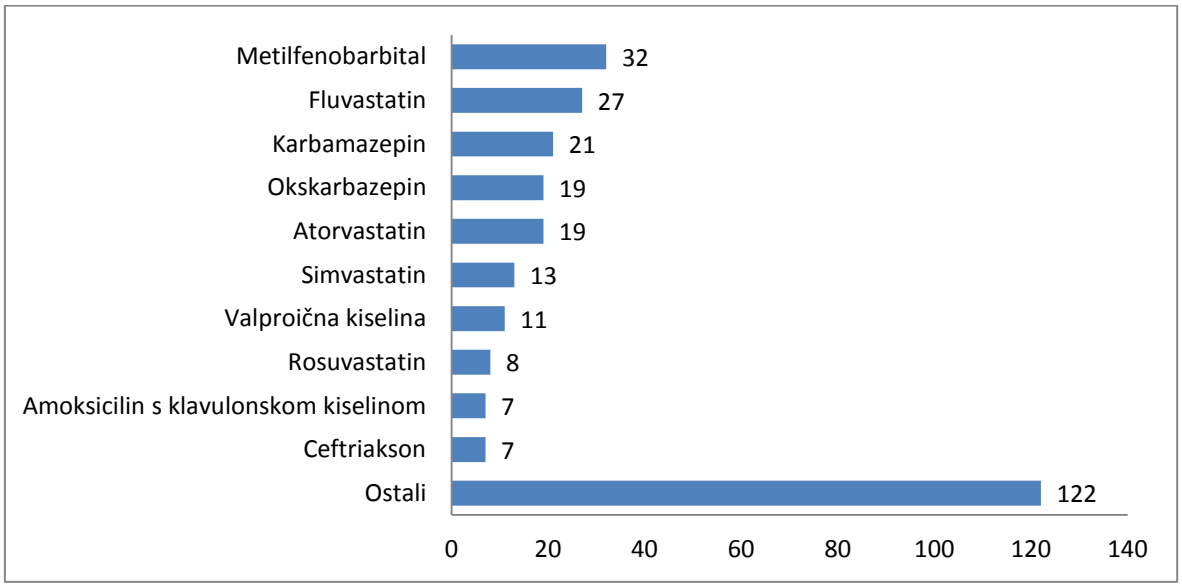


Slika 2. Prikaz prema spolu pacijenata

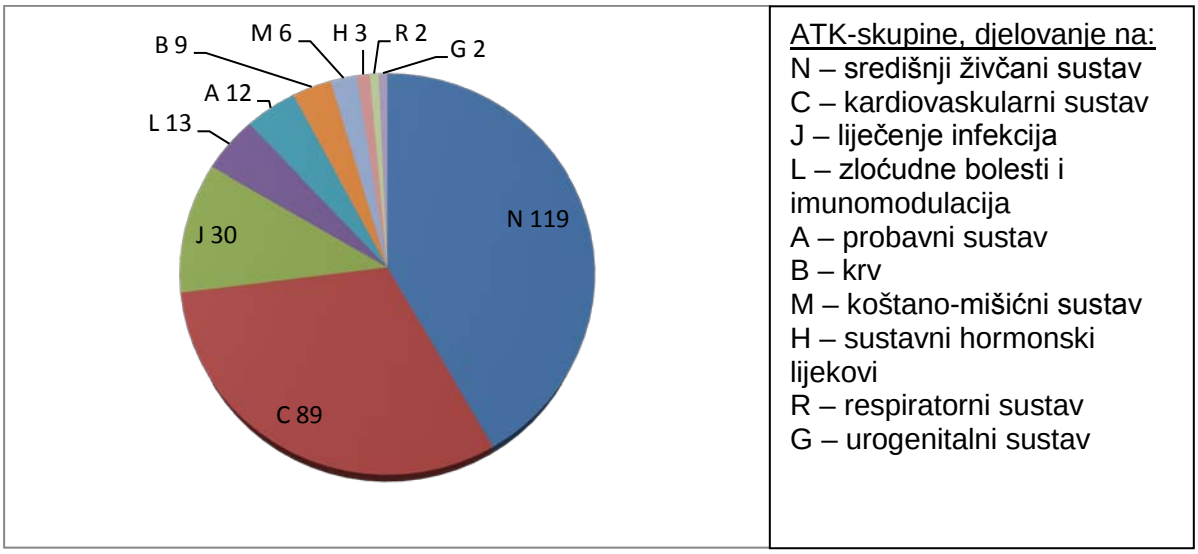


Slika 3. Prikaz dobnih skupina pacijenata

U zaprimljenim prijavama najčešći lijek pod sumnjom bio je metilfenobarbital i to u 32 slučaja. Najčešća skupina anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije lijekova (ATK) bila je skupina N (lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav) sa 119 prijavljenih lijekova, na drugom mjestu je skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) s 89 lijekova, a na trećem mjestu skupina J (lijekovi za liječenje infekcija) s 30 lijekova. Najčešćih 10 lijekova pod sumnjom prikazano je na slici 4, dok nam slika 5 prikazuje raspodjelu lijekova pod sumnjom prema ATK-skupinama. Broj lijekova pod sumnjom je veći od broja prijava jer prijava može uključivati 2 ili više lijekova pod sumnjom.

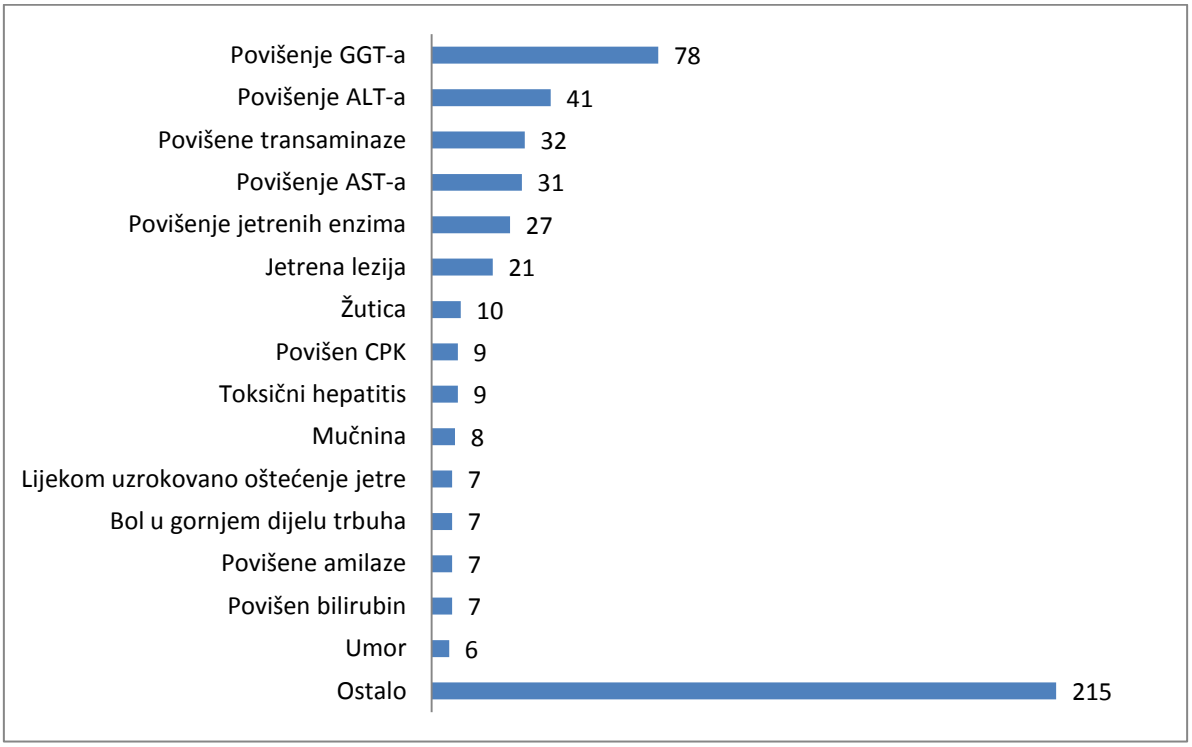


Slika 4. Prikaz najčešćih 10 lijekova pod sumnjom



Slika 5. Podjela lijekova pod sumnjom prema ATK-skupinama

Od najčešće prijavljivanih reakcija na prvom mjestu je bilo povišenje GGT-a i to u 78 slučajeva. Na drugom mjestu je povišenje ALT-a u 41 slučaju i na trećem povišene transaminaze u 32 slučaja. Pojmovi za opisivanje reakcija kodirani su na PT-razini MedDRA rječnika. Petnaest najčešće prijavljenih reakcija prikazano je na slici 6. Prijave su mogle sadržavati više prijavljenih pojmova za opisivanje reakcije.

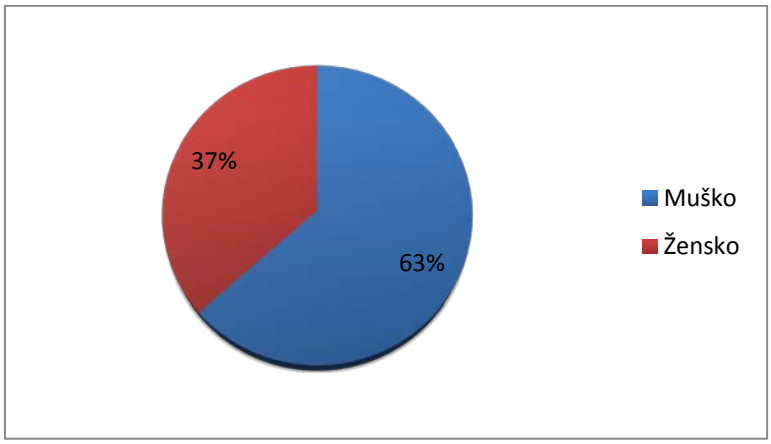


Slika 6. Prikaz najčešće prijavljenih reakcija

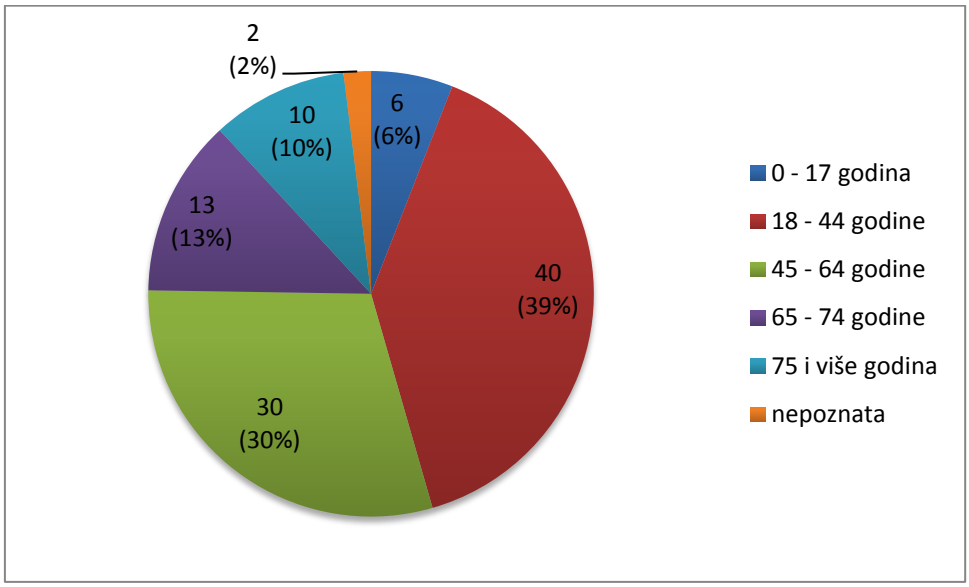
Od 202 zaprimljene prijave sumnji na nuspojavu lijeka, njih 50% ocijenjeno je ozbiljnima, a drugih 50% prijava ne-ozbiljnima. Posebno će biti prikazane karakteristike ozbiljnih i ne-ozbiljnih prijava.

5.1. Ne-ozbiljne prijave

Ne-ozbiljne prijave su obzirom na spol bile češće zaprimljene za muškarce nego za žene. Zaprimljeno je 64 prijava (63%) za muškarce te 37 prijava (37%) za žene. U odnosu na dob najčešće ne-ozbiljne prijave odnosile su se na dobnu skupinu 18 – 44 godine s 40 prijava (39%), dok je na drugom mjestu bila dobna skupina 45 – 64 godine s 30 prijava (30%). Struktura prema spolu i dobnim skupinama kod ne-ozbiljnih prijava prikazana je na slikama 7 i 8.



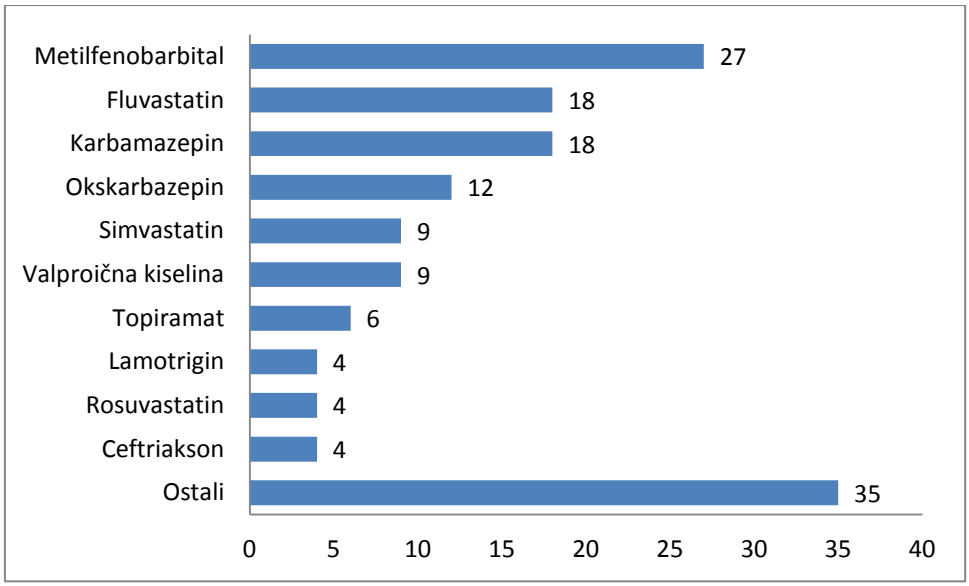
Slika 7. Prikaz prema spolu pacijenata kod ne-ozbiljnih prijava



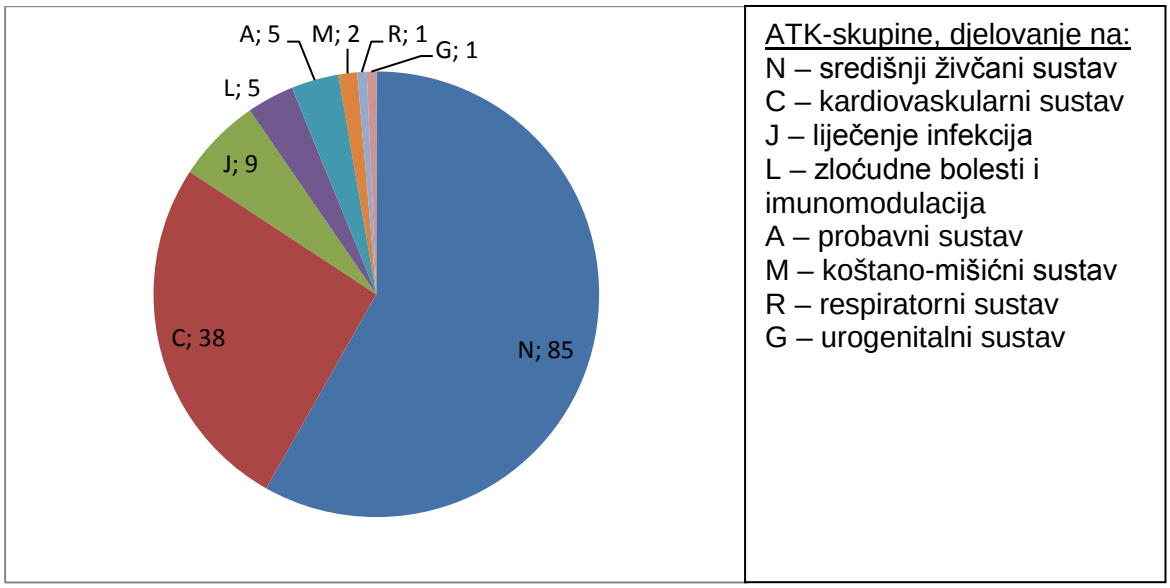
Slika 8. Prikaz prema dobnim skupinama kod ne-ozbiljnih prijava

Najčešće prijavljivani lijek pod sumnjom bio je metilfenobarbital u 27 prijavljenih slučajeva. Prema ATK-skupinama na prvom je mjestu bila skupina N s 85 prijavljenih lijekova, na drugom mjestu skupina C s 38 prijavljenih lijekova i na trećem

mjestu skupina J s 9 prijavljenih lijekova. Slika 9 prikazuje 10 najčešćih lijekova, a slika 10 podjelu po ATK-skupinama.

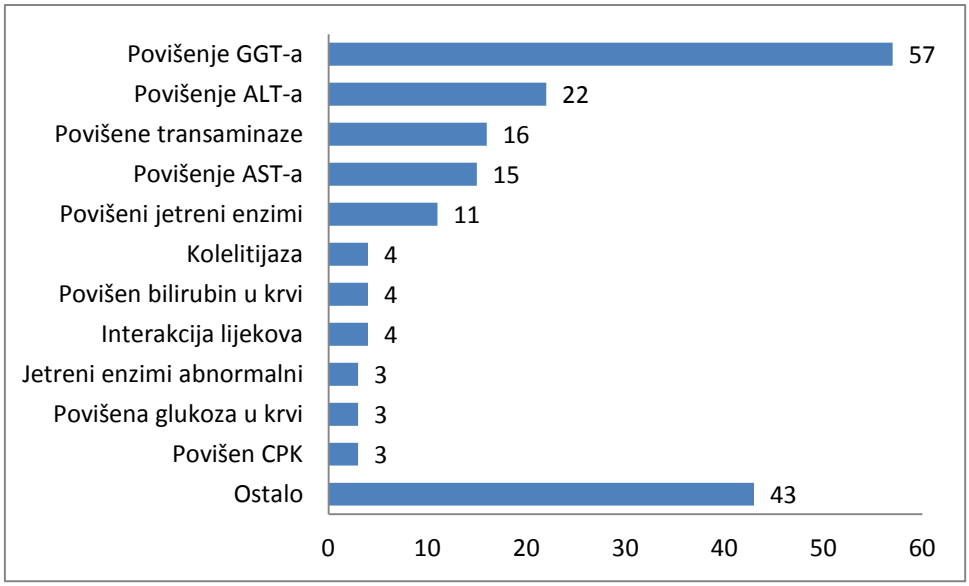


Slika 9. Prikaz najčešćih 10 lijekova pod sumnjom kod ne-ozbiljnih prijava



Slika 10. Podjela lijekova pod sumnjom po ATK-skupinama kod ne-ozbiljnih prijava

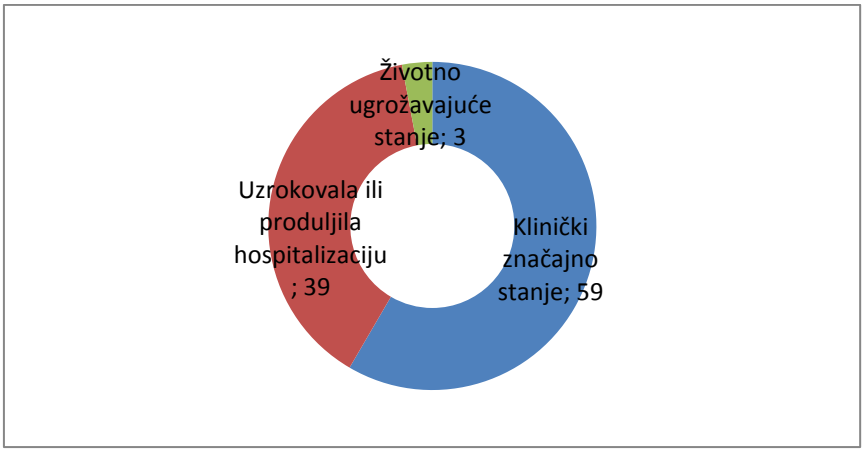
Najčešće prijavljivane reakcije kod ne-ozbiljnih prijava bile su na prvom mjestu povišenje GGT-a u 57 slučajeva, povišenje ALT-a u 22 slučaja i povišenje transaminaza u 16 slučajeva. Najčešće reakcije prikazane su na slici 11.



Slika 11. Prikaz najčešće prijavljivanih reakcija kod ne-ozbiljnih prijava

5.2. Ozbiljne prijave

Od 101 prijave koja je ocijenjena ozbiljnom, njih 39 su bile ozbiljne zbog potrebe za hospitalizacijom ili produljenjem postojeće, a 3 su smatrane životno ugrožavajućima. Preostalih 59 prijava ocijenjeno je ozbiljnima zato što su reakcije predstavljale klinički značajno stanje. U promatranim prijavama nije bilo nijedne u kojoj bi se reakcija mogla povezati sa smrtnim ishodom. Kriteriji ozbiljnosti prikazani su na slici 12.

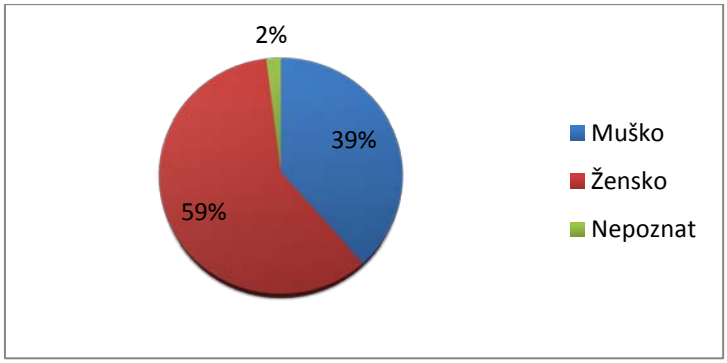


Slika 12. Prikaz kriterija ozbiljnosti

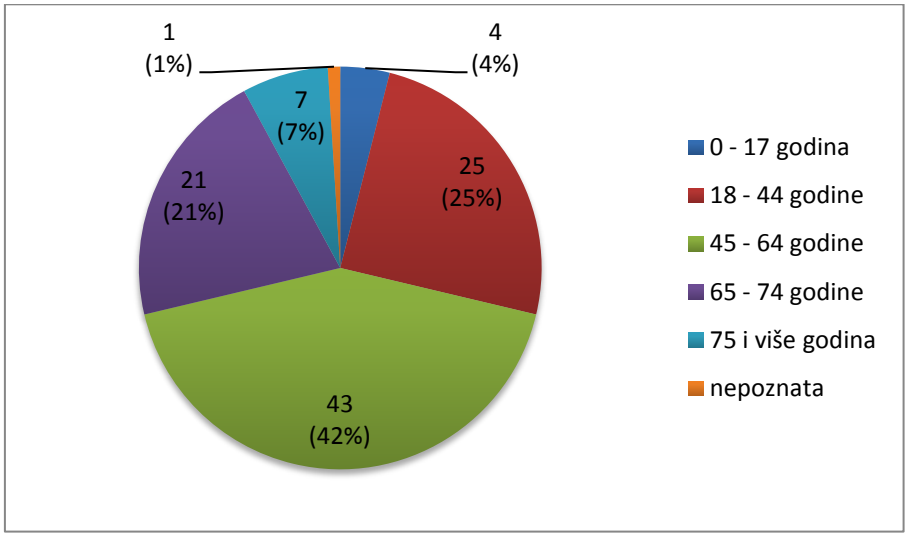
Od 3 prijave koje su ocijenjene životno ugrožavajućima u jednoj se radilo o sumnji na nuspojavu akutnog zatajenja jetre na amiodaron i istovremenu primjenu

otopine za parenteralnu prehranu. U nastanku ove reakcije ne može se isključiti utjecaj komorbiditetnih čimbenika. U drugoj prijavi se radilo o razvoju rabdomiolize i akutnog zatajenja bubrega na atorvastatin, haloperidol i pantoprazol. Iako je reakcija bila praćena povišenjem transaminaza, ista se smatra ozbiljnom zbog radbomiolize i akutnog zatajenja bubrega, a ne zbog mogućeg oštećenja funkcije jetre. U trećem slučaju radilo se o sumnji na akutno oštećenje jetre s nekrozom na ciklofosfamid, gdje je nakon prekida terapije istim lijekom došo do oporavka. U ovom slučaju se također ne može sa sigurnošću isključiti utjecaj komorbiditeta na razvoj reakcije.

Obzirom na spol za žene je primljeno 60 (59%) prijava ozbiljnih nuspojava, a za muškarce 39 (39%), što ukazuje da su ozbiljne nuspojave bile češće u žena. U odnosu na dob najčešće su bile primljene za dobnu skupinu 45 – 64 godine s 43 prijave (42%), a na drugom mjestu za dobnu skupinu 18 – 44 godine s 25 prijava (25%). Struktura prema spolu i dobnim skupinama prikazana je na slikama 13 i 14.

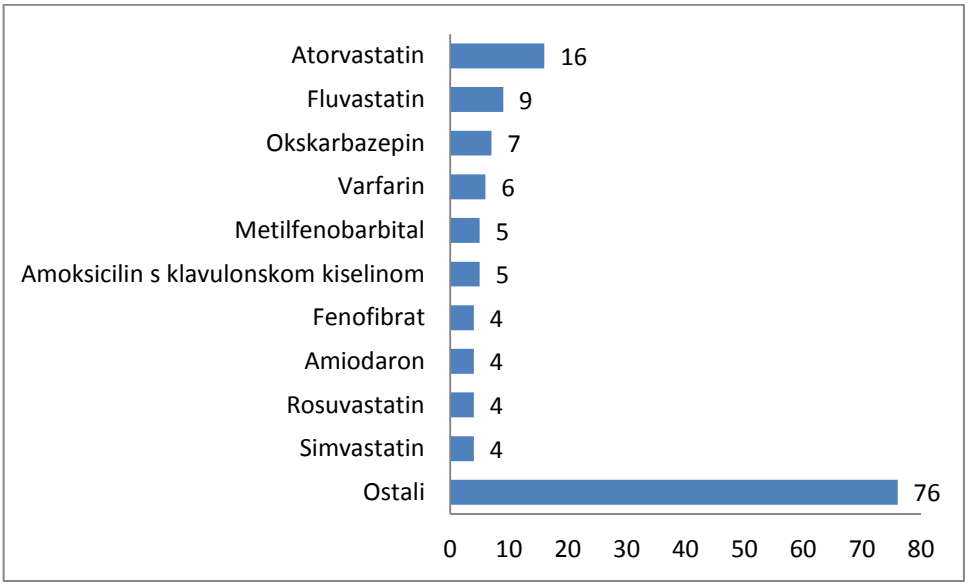


Slika 13. Prikaz prema spolu pacijenata kod ozbiljnih prijava

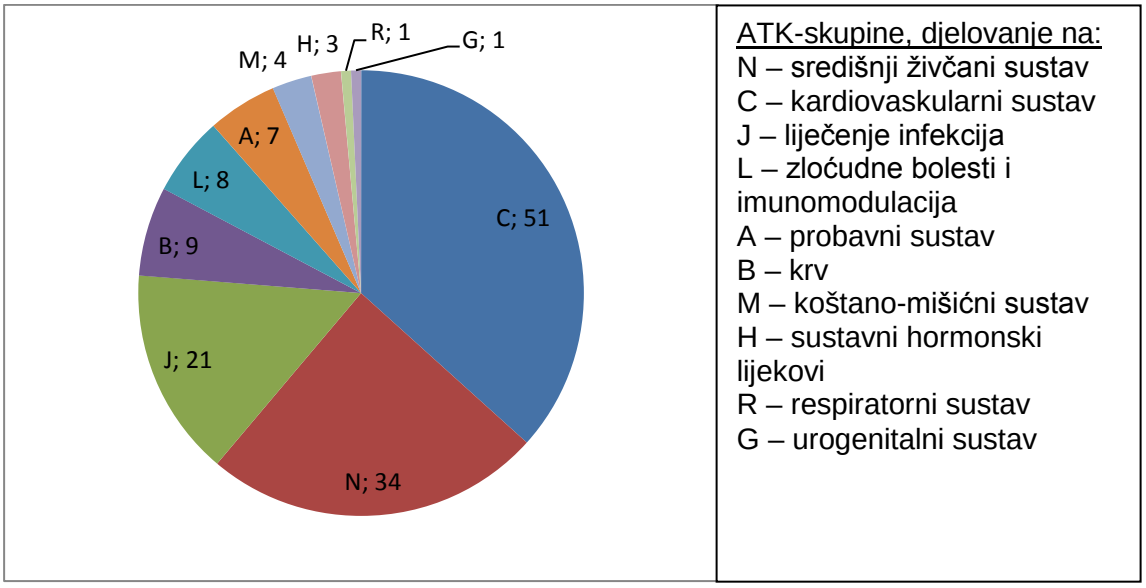


Slika 14. Prikaz prema dobnim skupinama kod ozbiljnih prijava

Najčešći lijek pod sumnjom bio je atorvastatin u 16 prijavljenih slučajeva. Prema ATK-skupinama na prvom je mjestu bila skupina C s 51 prijavljenim lijekom, na drugom mjestu skupina N s 34 prijavljena lijeka i na trećem mjestu skupina J s 21 prijavljenim lijekom. Slika 15 prikazuje 10 najčešćih lijekova, a slika 16 podjelu po ATK-skupinama.

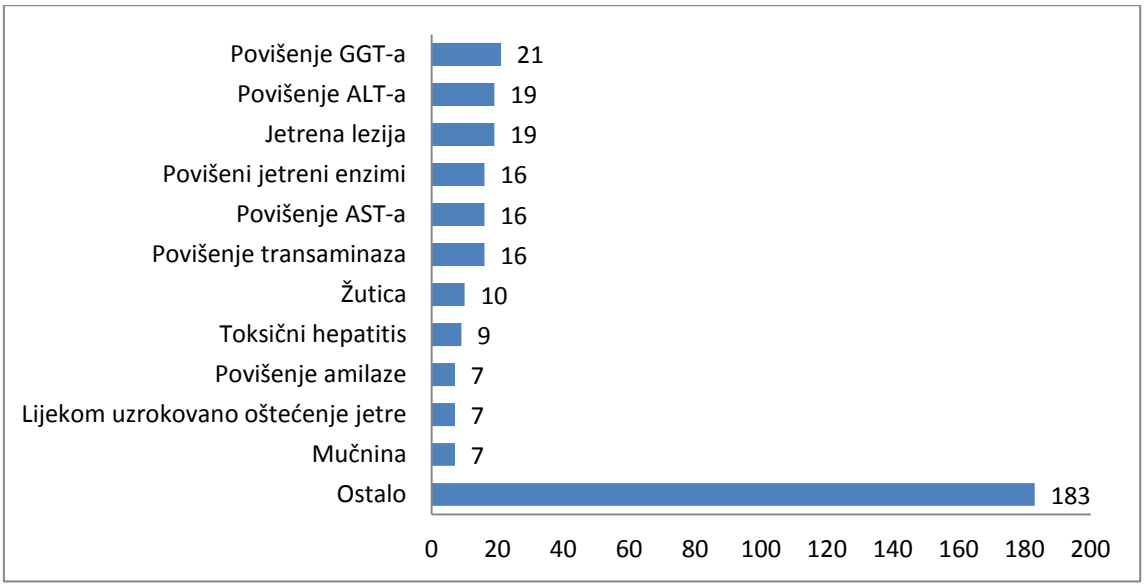


Slika 15. Prikaz najčešće prijavljivanih lijekova kod ozbiljnih prijava



Slika 16. Podjela lijekova pod sumnjom po ATK-skupinama kod ozbiljnih prijava

Kod ozbiljnih prijava na prvom mjestu najčešće prijavljivanih reakcija bilo je povišenje GGT-a u 21 slučaju. Na drugom mjestu bilo je povišenje ALT-a kao i jetrena lezija u 19 slučajeva. Kako se baza prijavljivanih nuspojava pretraživala prema ukupnoj ocjeni ozbiljnosti cijele prijave (ukoliko je jedna od reakcija u prijavi ocijenjena ozbiljnom, cijela prijava smatra se ozbiljnom), ne mora značiti da su navedene reakcije ujedno bile i ozbiljne u svim slučajevima. Najčešće reakcije prikazane su na slici 17.



Slika 17. Najčešće prijavljivane reakcije kod ozbiljnih prijava

6. HEPATOTOKSIČNOST NEKIH SKUPINA LIJEKOVA

Tijekom pretraživanja baze „VigiBase“ prijavljenih nuspojava lijekova na hepatobilijarni sustav u RH, najčešće prijavljivani lijekovi bili su lijekovi za liječenje epilepsije, inhibitori HMG-CoA reduktaze – statini i antibakterijski lijekovi. U ovom poglavlju za ove su lijekove ukratko prikazani literaturni podaci o mogućim reakcijama hepatobilijarnog sustava.

6.1. Inhibitori HMG-CoA reduktaze – statini

Statini danas spadaju među propisivanije lijekove u svijetu. Odobrene indikacije za liječenje su redukcija povišene razine kolesterola u krvi i prevencija kardiovaskularnog rizika. Neke studije su također dokazale i smanjenje rizika za oboljenje od karcinoma jednjaka i želuca (Chiu HF i sur. - 2011) i bolji odgovor na liječenje interferonom kod kroničnog hepatitisa C (Harrison SA i sur. - 2010).

Prema dosadašnjim kliničkim studijama dokazano je da su statini povezani s povećanjem vrijednosti ALT-a u serumu u otprilike 3% ljudi koji uzimaju lijek. Najčešće su to asimptomatska povećanja do 3 puta od gornje granice normalne vrijednosti koja najčešće prolaze s nastavkom liječenja. Do danas taj fenomen nije točno objašnjen, međutim prihvaćen je kao adaptacija na lijek. Klinički značajnije povišenje ALT-a iznad 3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti viđeno je u samo malom broju pacijenata (Thapar M i sur. - 2013).

Pri korištenju statina klinički važan DILI se javlja izuzetno rijetko. Oštećenje jetre uzrokovano statinima može se prikazati kao:

1. Asimptomatsko i prolazno blago povišenje ALT-a
2. Hepatitis s trostrukim ili većim povišenjem ALT-a od gornje razine normalnih vrijednosti
3. Kolestatski ili miješani hepatitis sa žuticom
4. Oštećenje jetre povezano s autoantitijelima uz prisutnost antinuklearnog protutijela (engl. *antinuclear antibody*, ANA) i protutijela na glatke mišićne stanice.

U još manjem broju slučajeva javlja se akutno zatajenje jetre te se njegova incidencija ne razlikuje znatno od one u općoj populaciji (Russo MW i sur. - 2009).

Na temelju iznesenoga statini se smatraju sigurnim i učinkovitim lijekovima s dokazanom koristi, ne samo u liječenju hiperlipidemije i smanjenju kardiovaskularnog rizika, već i mogućem liječenju malignih bolesti i metaboličkih sindroma. Preporuča se kontrola jetrenih enzima i kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinaze*, CPK) prije početka terapije. Ukoliko se pojave simptomi koji bi mogli ukazivati na oštećenje jetre, preporučuje se ponovno kontrolirati jetrene enzime. Prilikom žutice ili izraženijih sistemskih simptoma ne preporučuje se ponovna primjena istog lijeka. Primjena drugog lijeka iz iste skupine može se razmotriti nakon oporavka ukoliko postoje jasne indikacije (Thapar M i sur. - 2013).

6.2. Antibiotici

Antibiotici danas spadaju u jedne od propisivanijih lijekova, pogotovo u primarnoj praksi. Smatra se kako su oni jedan od češćih uzroka DILI-ja (Robles M i Andrade RJ - 2008). Iako je učestalost ozbiljnog DILI-ja kod antibiotika niska u usporedbi s količinom koja se propisuje svake godine, ona i dalje ostaje glavni razlog za povlačenje antibiotika s tržišta. Prema populacijskim studijama procjenjuje se da je učestalost ozbiljnog DILI-ja manja od 5 na 100.000 pacijenata (Polson JE - 2007).

Hepatotoksičnost uzrokovana antibioticima je najčešće asimptomatska i prolazna te praćena samo blagim poremećajem jetrene funkcije. Najčešće se radi o idiosinkratskim reakcijama hepatotoksičnosti. Simptomi oštećenja ukoliko se pojave slični su ostalim poremećajima funkcije jetre kao što su žutica, slabost, bol u abdomenu, mučnina i anoreksija. Po mehanizmu reakcije može se raditi o hepatocelularnom, kolestatskom ili mješovitom tipu oštećenja. Isto tako može se javiti u obliku kroničnog hepatitisa, kroničnog kolestatskog oštećenja, granuloma ili steatoze i steatohepatitisa. Incidencija i rizik se naravno razlikuju za svaki pojedini antibiotik (Andrade RJ i Tulkens PM - 2011).

Amoksicilin u kombinaciji s klavulonskom kiselinom značajno povećava rizik od nastanka hepatotoksičnih reakcija. Hepatotoksičnost izazvana kombinacijom amoksicilina i klavulonske kiseline javlja se u 13-23% slučajeva i među vodećim je

razlozima hospitalizacije zbog štetnih učinaka lijeka na jetru (Andrade RJ i sur. - 2005). U usporednim studijama je dokazano da je hepatotoksičnost jasno povezana s klavulonskom kiselinom u odnosu na amoksicilin (Garcia Rodriguez LA i sur. - 1996). Hepatotoksičnost kod primjene kombinacije amoksicilina s klavulonskom kiselinom najčešće ima blagi klinički tijek kod kojeg dolazi do oporavka unutar nekoliko tjedana. Dakako, u manjem broju slučajeva moguć je razvoj akutnog zatajenja jetre i smrti. Prema rezultatima jedne studije ishod kao što su trajno oštećenje jetre ili smrt zbio se u približno 5 od 69 slučaja kod kojih je prethodno nastupilo oštećenje jetre kao posljedica liječenja amoksicilinom s klavulonskom kiselinom (Lucena MI i sur. - 2006).

Cefalosporini su samo rijetko povezani s hepatotoksičnim reakcijama. Najčešće se manifestira kao kolestaza koja se pojavljuje nekoliko dana nakon početka terapije (Ammann R i sur. - 1982). Vjeruje se da je kod cefalosporina hepatotoksičnost najvjerojatnije posredovana imunološkim mehanizmima, dok je kod ceftriaksona mehanizam nastanka hepatotoksičnosti poznat (Ramkumar D i LaBrecque D - 2003).

Antibiotici su nam danas važno oružje u borbi protiv ozbiljnih bakterijskih infekcija te je stoga važno racionalno ih koristiti. Treba biti oprezan prilikom korištenja antibiotika naročito ako postoje neki od rizičnih faktora za razvoj hepatotoksičnih reakcija kao što su npr. prethodna reakcija jetre na antibiotik, istovremena primjena drugih lijekova koji su potencijalno hepatotoksični i od ranije postojeće oštećenje funkcije jetre. Iako su hepatotoksične reakcije na antibiotike rijetke, a one ozbiljne još rjeđe, važno je imati na umu da skoro svaki antibiotik može uzrokovati idiosinkratske reakcije jetre. Stoga se moraju pratiti mogući simptomi razvoja idiosinkratske reakcije i na nju promptno reagirati (Andrade RJ i Tulkens PM - 2011).

6.3. Antiepileptici

Većina lijekova za liječenje epilepsije se primarno metabolizira putem jetre što taj organ čini posebice osjetljivim na razvoj DILI-ja. Hepatotoksične reakcije na antiepileptike mogu se očitovati u širokom rasponu, od blagog i prolaznog povišenja jetrenih enzima do akutnog zatajenja jetre i posljedične smrti. Brojni antiepileptici, kao što su karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i valproična kiselina, povezani su s

blagim i asimptomatskim povišenjem jetrenih enzima koje se može pojaviti u približno 50% pacijenata. Povišenja jetrenih enzima su najčešće prolazna i ovisna o dozi primijenjenog lijeka te obično nisu povezana s hepatocelularnim oštećenjem jetre (Arroyo S i Morena A – 2001).

Većina ozbiljnih hepatotoksičnih reakcija na antiepileptike su idiosinkratske reakcije, neovisne o dozi i najčešće pogađaju vrlo mali udio pacijenata. U većini slučajeva javljaju se u prvim tjednima terapije lijekom te su udruženi s ostalim simptomima preosjetljivosti na lijek kao što su osip, vrućica i eozinofilija. Takva reakcija se obično javlja kod karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina (Arroyo S i Morena A – 2001).

Karbamazepin je poznat po tome da izaziva prolazno i asimptomatsko povišenje jetrenih enzima u 25 – 61% pacijenata (Cepelak I i sur. - 1998). Ozbiljne hepatotoksične reakcije na karbamazepin obično se javljaju u dva obilka: 1. reakcija preosjetljivosti u obliku granulomatoznog hepatitisa koja se prezentira vrućicom i abnormalnim testovima jetrene funkcije ili 2. akutni hepatitis i hepatocelularna nekroza s vrućicom, osipom i limfadenopatijom koja može oponašati infekciju žučnog sustava. Takve reakcije obično se pojavljuju 3 do 4 tjedana nakon početka terapije karbamazepinom i neovisne su o dozi. Simptomi se obično povlače nakon prekida terapije, iako u rijetkim slučajevima može doći do fatalnih reakcija unatoč vrlo ranom ukidanju lijeka (Hopen G i sur. - 1981).

Okskarbazepin ne prolazi isti put biotransformacije kao i karbamazepin te se stoga bolje podnosi. Iako jetra pretvara okskarbazepin u aktivne metabolite, bolesti jetre neće narušiti farmakokinetiku okskarbazepina. Okskarbazepin do danas nije povezan s ozbiljnim hepatotoksičnim oštećenjem jetre, međutim može uzrokovati blago i prolazno povišenje jetrenih enzima (Ahmed SN i Siddiqi ZA - 2006).

Valproična kiselina može biti povezana s prolaznim povišenjem jetrenih enzima u 10 do 15% pacijenata. Pored povišenih jetrenih enzima, mogu biti povišeni i drugi enzimi kao što su laktat dehidrogenaza i GGT. Ukoliko je povišenje jetrenih enzima blago i pacijent je asimptomatičan, terapija valproičnom kiselinom može se nastaviti. U slučaju promjena jetrenih funkcija i prisutnosti simptoma preporučljivo je prekinuti terapiju valproatom (Ahmed SN i Siddiqi ZA - 2006).

Rijetka idiosinkratska reakcija na valproičnu kiselinu može biti uzrok akutnog zatajenja jetre. Kako je već ranije spomenuto u poglavlju 4.1. djeca su podložnija hepatotoksičnim reakcijama na valproat, te se one javljaju u 1 na 500 pacijenata prilikom primjene kod djece do 2 godine. Incidencija valproatom uzrokovane hepatotoksičnosti opada sa sve većom dobi do stope od 1 na 37.000 pacijenata. Idiosinkratska hepatotoksičnost na valproat se obično javlja tijekom prvih 2 do 3 mjeseca terapije te se očituje povraćanjem, krvarenjem, učestalijim epileptičkim napadajima, anoreksijom, žuticom, edemom i ascitesom (Bryant AE i Dreifuss FE – 1996).

Antiepileptici predstavljaju potencijalno hepatotoksične lijekove. Ne postoji dokazana korist od praćenja jetrene funkcije u asimptomatskih pacijenata. U slučaju od ranije postojećeg oštećenja jetre, većina antiepileptika ne zahtjeva prekidanje terapije, već prilagodbu doze. U većini slučajeva ozbiljne hepatotoksičnosti radi se o idiosinkratskim reakcijama gdje prethodno prisutno povišenje jetrenih enzima nije prediktivan faktor za njezin razvoj (Ahmed SN i Siddiqi ZA - 2006).

7. ZAKLJUČAK

Uvidom u „VigiBase“ bazu prijavljenih sumnji na nuspojave hepatobilijarnog sustava u Republici Hrvatskoj pronađeni su lijekovi koji su od prije poznati kao potencijalno hepatotoksični lijekovi. Prema ATK-skupinama lijekova kada smo prijave promatrali s ozbirom na ocjenu ozbiljnosti u ozbiljnim prijavama najzastupljenija je bila skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav), a u ne-ozbiljnim skupina N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav).

Ozbiljne prijave su češće zastupljene kod ženskog spola (59%), dok su ne-ozbiljne prijave bile češće zastupljene kod muškog spola (63%).

Potrebno je naglasiti da ovaj način pretraživanja podataka ima određena ograničenja. Prijave nuspojava na hepatobilijarni sustav pretraživane su prema ukupnoj ocjeni ozbiljnosti što znači da ukoliko je jedna od prijavljenih reakcija unutar prijave ocijenjena ozbiljnom, cijela prijava shvaćena je kao ozbiljna. Na taj je način moguće da su neke prijavljene reakcije svrstane u krive skupine, tj. neozbiljne su se našle među ozbiljnima. Primjer je blago povišenje jetrenih enzima kao ne-ozbiljna reakcija uz istovremenu rabdomiolizu i akutno zatajenje bubrega na atorvastatin kao ozbiljna reakcija.

Stoga je potrebno prijave koje ukazuju na mogućnost ozbiljnog lijekom uzrokovanog oštećenja jetre detaljnije pregledati, tražiti dodatne podatke od prijavitelja te ih ocijeniti prema RUCAM metodi. Roussel Uclaf metoda za procjenu uzročno-posljedične povezanosti (engl. Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) daje puno bolje rezutate kod ocjenjivanja reakcija hepatotoksičnosti.

8. ZAHVALE

Na kraju ovog preglednog rada želio bih se zahvaliti određenim osobama koje su bile zaslužne za ovaj diplomski rad i na kraju cijeli moj studij medicine i općenito školovanje.

Na prvom mjestu zahvalio bih se svojoj mentorici prof. dr. sc. Vlasti Bradamante, dr. med. koja mi je svojim savjetima pomogla u oblikovanju sadržaja rada i pronalasku literature, te me savjetovala tijekom cijelog pisanja rada.

Zahvalio bih se Agenciji za lijekove i medicinske proizvode i njihovim djelatnicima koji su mi osim dodatnog radnog iskustva uz fakultet omogućili i da se koristim njihovim bazama podataka u pisanju ovoga rada. Od djelatnika posebno izdvajam ravnateljicu dr. sc. Violu Macolić Šarinić, dr. med. koja je dopustila korištenje baze podataka te Nikicu Mirošević Skvrce, mr. pharm. i Darka Krnića, dr. med. koji su mi pomogli u odabiru naslova teme, prikupljanju podataka i literature.

Hvala i Leonu Blažekoviću na pomoći oko lektoriranja rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Nori i Zvonimiru, bratu Davoru, sestri Magdi i ostaloj obitelji koji su mi bili podrška i potpora u cijelom mojem dugogodišnjem školovanju i koji su uvijek bili tu kada je bilo potrebno.

Veliko hvala naravno i svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi na različite načine uljepšali moje školsko i studentsko doba, a također i pomogli kada sam naišao na probleme.

9. LITERATURA

Ahmed SN, Siddiqi ZA (2006) Antiepileptic drugs and liver disease. Seizure 15:156-164

Ammann R, Neftel K, Hadmeier T et al. (1982) Cephalosporin-induced cholestatic jaundice. Lancet 2:336-7.

Andrade RJ, Lucena MI, Gernandez MC et al. (2005) Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry ovar a 10-year period. Gastroenterology 129:512-21

Andrade RJ, Salmeron J, Lucena MI (2006) Drug hepatotoxicity. Reddy KJ, Faust T. The Clinician's Guide to Liver Disease. New Jersey, SLACK Inc

Andrade RJ, Tulkens PM (2011) Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother 66:1431-1446

Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachokira K et al. (2006) Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver innjury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. Hepatology 44:1581-8

ASHP (1995) ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. Am J Health-Syst Pharm. 52:417-419

Arnoson JK (2011) Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability; Talbot J, Arnoson JK; Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice; Wiley-Blackwell, New Delhi

Arroyo S, Morena A (2001) Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. Epilepsy Research 47:155-74

Benichou C (1990) Report of an International Consesnus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. J Hepatol 11:272-6

Berkowitz BA (2011) Razvoj i regulativa lijekova. Bertram G. Katzung, Susan B. Masters, Anthony J. Trevor; Temeljna i klinička farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada

Brown EG, Harrison JE (2011) Dictionaries and Coding in Pharmacovigilance; Talbot J, Arnoson JK; Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice; Wiley-Blackwell, New Delhi

Brown EG, Wood L, Wood S (1999) The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®). Drug Saf 20(02): 109-17

Bryant AE, Dreifuss FE (1996) Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. Neurology 46:465-9

Cepelak I, Grubisic TZ, Mandusic A, Rekic B, Lenicek J (1998) Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. Clinica Chimica Acta 276:121-7

Chiu HF, Ho SC, Chang CC, Wu TN, Yang CY (2011) Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a population-based case-control study. Am J Gastroenterol. 106(12):2098-2103

Danan G, Benichou C (1993) Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol 46:1323-1330

Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB (1987) Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. Neurology 37:379-85

FDA (2009) Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf Accessed 28 May 2014

FDA (2010) Investigational New Drug Safety Reporting Requirements for Human Drug and Biological Products and Safety Reporting Requirements for Bioavailability and Bioequivalence Studies in Humans. Federal Register 29

September 2010; 75(188): 59935-61 http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2010-09-29/pdf/2010-24296.pdf; Accessed 21 May 2014

Fontana R, Seef L, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J et al. (2010) Standardization of nomenclature and causality assessment in drug induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology 52:730-42

Francetić I, Huić M (2014) Nuspojave i interakcije lijekova; Francetić I, Vitezić D; Klinička farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada

Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ (1996) Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 156:1327-32

HALMED (2012) Popis ozbiljnih nuspojava http://www.halmed.hr/pdf/farmakovigilancija/Lista_ozbiljnih_nuspojava-svibanj_2012.xls; Accessed 17 May 2014

Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. (2010) Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. Hepatology 52(3):864-874

Hopen G, Nesthus I, Laerum O (1981) Fatal CBZ associated hepatitis. Acta Med Scand 210:333-5

Karch FE, Lasagna L (1975) Adverse drug reactions - a critical review. JAMA. 234:1236-1241.

Kessler DA (1993) Introducing MedWatch, using FDA form 3500, a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. JAMA. 269:2765-2768.

Larrey D (2002) Epidemiology and idividual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis 22:145-55

Lozano-Lanagran M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ (2011) Hepatotoxicity in 2011 – advanc ing resolutely. Rev Esp Enferm Dig 103:472-9

Lucena MI, Andrade RJ, Fernandez MC et al. (2006) Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. Hepatology 44:850-6

McNaughton R, Huet G, Shakir S (2014) An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. BMJ Open. 2014 Jan 15;4(1)

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 30:239–45

Navarro VJ, Senior JR (2006) Drug-Related Hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731-9

National Cancer Institute (2009) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; Accessed 21 May 2014

Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, Khilnani S, Tandon RK (1996) Risk factors from antituberculotic drugs: a case-control study. Thorax 51:132-6

Polson J, Lee WM (2005) AASLD position papre: the management of acute liver failure. Hepatology 41: 1179-97

Polson JE (2007) Hepatotoxicity due to antibiotics. Clin Liver Dis 11:549-61

Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, Govindarajan S, Alpert E (1991) A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. Dig Dis Sci 36:1223-8

Ramkumar D, LaBrecque D (2003) Drug induced liver disease and environmental toxins. Zakim D, Boyer T Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Vol 2. Philadelphia. Saunders

Reuben A (2004) Hy's Law, Hepatology 39(2):574-8

Robles M, Andrade RJ. (2008) Hepatotoxicity by antibiotics. Rev Esp Quimioter 21:224-33

Rosner B (1995) Fundamentals of biostatistics. Belmont, Calif. Duxbury Press; 82-5

Russo MW. Scobey M, Bonkovsky HL, et al. (2009) Drug-induced liver injury associated with statins. Semin Liver Dis. 29(4):412-422

Sgro C, Clinard F, Ouzair K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C et al. (2002) Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population based study. Hepatology 36:451-5

Talbot J, Arnoson JK. (2011) Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice; Wiley-Blackwell, New Delhi

Thapar M, Russo MW, Bonkovsky HL (2013) Statins and Liver Injury. Gastroenterol Hepatol 9(9):605-606

The Uppsala Monitoring Centre WHO Colaborating Centre for International Drug Monitoring (2010) The use of the WHO–UMC system for standardised case causality assessment. http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf; Accessed 17 May 2014

White C (1998) A preliminary assessment of impact of MedDRA® on adverse event reports and product labeling. Drug inform J 32:347-62

WHO (1975) Requirements for adverse reaction reporting. Geneva, Switzerland

Zakon o lijekovima, Narodne novine 76/13 http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html; Accessed 2 June 2014

Zimmerman HJ (1978) Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York, Appleton-Century-Crofts

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 20. ožujka 1988. godine u Zagrebu gdje sam i završio Osnovnu školu Sesvete, te Srednju školu Sesvete, smjer opća gimnazija. Paralelno s osnovnom školom pohađao sam i Osnovnu glazbenu školu Zlatko Grgošević. 2006. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivni sam član, te unazad 3 godine član vodstva udruge studenata medicine „CroMSIC“, gdje sam dvije godine bio glavni koordinator projekata vezanih uz prevenciju spolno prenosivih bolesti i HIV-a, a trenutno obnašam dužnost tajnika podružnice Zagreb. U svom aktivnom radu u udruzi sudjelovao sam na nekolicini sastanaka Međunarodne udruge studenata medicine - IFMSA.

Od prosinca 2011. radim u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na Odsjeku za farmakovigilanciju kao student suradnik.

Sudjelovao sam na 6. CROSS-u (CROatian Student Summit) u ožujku 2010. godine, te na 13. ZIMS-u (Zagreb International Medical Summit) u studenom 2013.

Aktivno se služim engleskim jezikom uz poznavanje njemačkog i francuskog jezika. Posjedujem i napredne računalne vještine te se služim Microsoftovim, Adobeovim i Googleovim aplikacijama te poznajem osnove web dizajna.