

IRODALOM:

- 1 Bonn D.: UK perioperative deaths: better facilities needed. *Lancet*. 1996. 348. 1505
- 2 Geroulanos S. and Hell K.: Risk factors in surgery. Editiones Roches. Basel, Switzerland. 1994
- 3 Keszler P., Bélati F.: Műteti kockázat a mellkasebészetben. *Pneumol. Hung.* 1979. 32. 245
- 4 Keszler P., Mészáros Zs., Ábrahám L.: Emphysema és életkor a mellkasebészetben. *Tuberkulózis és Tüdőbetegs.* 1971. 24. 196.
- 5 Kéri Gy., Tekeres M., Simor T. és mtsai: Osztályozási módszerek betegségek súlyossági fokának megítélésére (APACHE II). *Anaesth. Int. Ther.* 1987. 17. 189
- 6 Kiss B. és Jobbágy L.: Az intenzív betegellátásban általánosan használható betegség-súlyossági és prognosztikai rendszerek. *Anesth. Int. Ther.* 1997. 27. 27.
- 7 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman HE: APACHE II. A severity of disease classification system. *Crit. Care med.* 1985. 13. 818
- 8 Novák E.: Műteti kockázat. Budapest. 1941. Királyi Magyar Egyetemi Nyomda.
- 9 Sakland M.: Grading of patients for surgical procedures. *Anaesthesiology*. 1941. 2. 281
- 10 Sótornyai P.: Igazságügyi orvostan. Semmelweis Kiadó. Budapest. 1996
- 11 Széll K.: A műteti biztonság növelésének lehetőségei az ezredforduló időszakában. *Orv. Hetil.* 1988. 129. 1903.
12. Széll K.: Személyes közlés.

Borvendég János

A gyógyszerfogyasztás kockázata

Gyógyszereket betegségek kezelésére, megelőzésére használunk, tehát egyértelműen a jobbítás szándékával. Van-e a gyógyszerzedésnek, -fogyasztásnak valamiféle kockázata? Természetesen van. Mindenki, aki gyógyszert fogyaszt — legyen az relatíve ártalmatlan gyógyszer —, kockázatot vállal. Természetesen a kockázat különböző mértékű lehet. A kockázat megítélése, ami elsősorban a gyógyszert rendelő orvos feladata, nem egyszerű feladat. Hiszen itt nemcsak az a kérdés, hogy az adott gyógyszer milyen mértékű, milyen súlyosságú károsodást okozhat, és milyen gyakorisággal, hanem az is, hogy milyen betegség gyógykezelésére kívánjuk a szert alkalmazni. Ha a gyógyszer hatásossága bizonyított, azaz bizunk a gyógyszerben, akkor súlyos betegség esetén könnyebben vállaljuk azt a kockázatot, hogy a gyógyszer a kívánatos terápiás hatásán túl, egyidejűleg, esetleg, nemkívánatos mellékhatást is okozhat.

Miből adódik a gyógyszerfogyasztás kockázata? Elsősorban a gyógyszer okozta nemkívánatos hatásból vagy mellékhatásból. Ritkábban minőségi hiba is okozhatja, ez utóbbi megakadályozására számos technikai és adminisztratív intézkedés történt, illetve történik. A gyógyszerminőség ellenőrzése több lépésből áll, felelősséget vállal benne a gyógyszer előállítója és a gyógyszert törzskönyvező nemzeti hatóság is.

Jelentős kockázati tényező a túlfogyasztás, ami abuzust, vagy számos gyógyszer egyidejű szedését, vagyis polipragmáziát jelent. Kockázat a várt hatás elmaradása (például hibásan megválasztott gyógyszer alkalmazása esetén) és általában a gyógyszer helytelen használata.

Mindazoknak, akik gyógyszerrel foglalkoznak vagy gyógyszert szednek, legyenek az előállító szakemberei, a gyógyszer-törzskönyvező, -ellenőrző, értékelő hatóság tagjai, a gyógyszert rendelő és hatását ellenőrző orvosok vagy a leginkább érintettek, a betegek, törekedniük kell arra, hogy a kockázatvállalás minél kisebb legyen.

Jelen dolgozatomban elsősorban a gyógyszer törzskönyvező hatóság munkáján keresztül szeretném bemutatni, hogy miképpen csökkenthetjük a gyógyszerfogyasztás kockázatát, milyen eszközök állnak rendelkezésünkre a gyógyszer okozta mellékhatások felismerésében. Minden törzskönyvező hatóságnak három alapvető feladata van:

- a gyógyszerek minőségének,
- hatásosságának és
- relatív ártalmatlanságának,

azaz biztonságos alkalmazhatóságának garantálása.

Tulajdonképpen ezt a munkát nevezzük a gyógyszer törzskönyvezésének. Ennek megfelelően a törzskönyvezés nem azt jelenti csupán, hogy a gyógyszer legfontosabb adatait egy könyvbe bevezetjük — ez már csak a legutolsó lépés —, hanem azt a bonyolult és felelősségteljes munkát is, ami a gyógyszer legfontosabb adataira vonatkozó részletes dokumentáció sok szempontból történő értékelését jelenti.

A gyógyszer-törzskönyvezés tulajdonképpen a gyógyszer előállítója és a gyógyszer törzskönyvező hatóság közötti szerződés. Ebben a szerződésben az előállító felelősséget vállal azért, hogy a gyógyszerkészítményre vonatkozó valamennyi adatát (legyenek azok kedvező vagy kedvezőtlen adatok) a hatóság rendelkezésére bocsátja. Felelősséget vállal továbbá azért, hogy a gyógyszer folyamatosan, abban a minőségben állítja elő és hozza forgalomba, amilyen minőségben azt a hatósághoz értékelésre benyújtotta. A hatóság felelősséget vállal azért, hogy a benyújtott dokumentációt értékeli, rámutat annak hiányosságaira, a szükséges kiegészítő adatokat pótlólag megkéri, majd az értékelő munka befejezése után, pozitív esetben, a vizsgálati készítményt gyógyszerre nyilvánítja. A törzskönyvezés folyamata ezzel tulajdonképpen nem zárult le, hiszen az utánkötés is a hatóság további feladata marad mindaddig a pillanatig, amíg a gyógyszert az előállító saját elhatározásából vagy a hatóság határozata alapján a forgalomból vissza nem vonja.

Milyen fázisai vannak a gyógyszer okozta mellékhatások megismerésének?

Az I. fázis az ún. preklinikai fázis, vagyis a gyógyszer embereken történő kipróbálása előtti periódus. Ezek állatkísérletes, *in vivo*, esetleg sejtenyészeten, sejtpreparátumban történő *in vitro* vizsgálatok, melyek a vizsgálati szer fő vagy egyéb farmakológiai hatásait hivatottak feltárni, továbbá különböző típusú toxikológiai vizsgálatok. Ezek a vizsgálatok nagyon sok nemkívánatos hatást fedhetnek fel, de nem szabad elfeledkezni arról, hogy számos olyan mellékhatást ismerünk, ami fajspecifikus, és csak bizonyos állatfajokon vagy csak emberen észlelhető.

A preklinikai vizsgálatok után kezdődik el a szer embereken történő vizsgálata. E bonyolult vizsgálati rendszer első fázisa egészséges önkénteseken végzett türethetőségi és kinetikai vizsgálatot jelent. Ekkor történik annak megállapítása, hogy mi az a legkisebb dózis, amit egy egészséges önkéntes még jól elvisel, és annak a legmagasabb dózisonak a megállapítása is, mely a dózis további eszkalációját már nem teszi lehetővé.

Ezt követően indul a szer II. fázisú vizsgálata, amelyet már betegeken végeznek. Célja a hatásvázlat dózistartomány megállapítása mellett a gyógyszer okozta legfontosabb mellékhatások felismerése.

Milyen alapvető típusai vannak a gyógyszer okozta mellékhatásoknak? Az I. típusú mellékhatás dóziszfüggő, viszonylag könnyen felismerhető, gyakran csak az arra érzékeny betegeken jelentkezik, nemritkán a szer fő vagy egyéb farmakológiai hatásának következtében. Ezekre a hatásokra nemritkán már az állatkísérletes vizsgálatok alapján is következtethetünk. Itt jegyzem meg, hogy egy szer hatásmechanizmusának ismerete nem csupán a szer fejlesztése, indikációjának megjelölése szempontjából fontos, hanem a várható mellékhatások megítélése szempontjából is. Ugyancsak I. típusúnak tartható az a mellékhatás, ami nem a gyógyszer farmakológiai hatásából adódik, de mégis dóziszfüggő, a szer kémiai struktúrájával kapcsolatos, és általában az ún. parenchímás szerveket érinti. Még ezek a toxikus hatások is relative nagy valószínűséggel megjósolhatók az elvégzett állatkísérletes toxikológiai vizsgálatok eredményéből.

Az ún. II. típusú reakciók (más szóval idioszinkráziás reakciók) gyakran immunmediáltak, máskor mögöttük enzimopátia bújhat meg, és általában nehezen modellezhetők, így váratlanul érhetik a vizsgálatokat. Ezek felismerése nem könnyű feladat, különösen ha ritkán jelentkeznek. Sokszor csak a gyógyszer törzskönyvezése és forgalomba hozatala után kapja a gyógyszert olyan számú beteg, akiknél ez a mellékhatás már megfigyelhetővé válik.

Ezért van szükség arra, hogy a klinikai vizsgálatok lezárása, a gyógyszer törzskönyvezése, illetőleg forgalomba hozatala után is törődjünk a gyógyszer sorsával, azaz működtessünk olyan rendszereket, melyek segítségével a gyógyszer teljes mellékhatás-spektruma megismerhetővé válik. Ritkán fordul elő ugyanis, hogy egy gyógyszert — még gyakrabban előforduló betegség esetében is — a törzskönyvezésig több mint 5000 ember kapja. A törzskönyvezés után azonban rövid időn belül több tízezer betegen ismerhetjük meg a gyógyszer hatásait, mellékhatásait, ezért a gyógyszer fogyasztásának kockázata fokozatosan jobban becsülhetővé válik, vagyis mérséklődik.

Mi a mellékhatások ára? Hazai felméréseink pontatlanok. Az Egyesült Államokban a kórházi felvételek 15%-a gyógyszer okozta mellékhatások miatt történik. A kórházban kezelték ápolási idejét a gyógyszerfogyasztás, mint oki tényező, átlagosan 2–3 nappal hosszabbítja meg és ennek ára mintegy 2000 USD/beteg. Az Egyesült Államokban a kórházi mellékhatásokkal kapcsolatos költségek becsült összege évi 2,5 milliárd USD.

Magyarországon, mint említettem, a mellékhatások gyakoriságának megítélésére nincsenek pontos adataink. Ha feltételezzük, hogy a kórházi felvételek 15%-a hazánkban is mellékhatással függ össze és a szükséges ápolási idő legalább 4 nap, úgy a teljes populációra számított éves költség több mint 10

milliárd Ft. Ha az alapellátásban jelentkező költségeket is figyelembe vesszük, a mellékhatások ára a fentieknél jóval magasabb.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet, mint minden nemzeti törzskönyvező hatóság, lényeges szerepet vállal abban, hogy a forgalomba kerülő gyógyszerek biztonságosan alkalmazhatók legyenek. Már az első klinikai vizsgálat engedélyezése előtt az intézet szakemberei részletesen tanulmányozzák a szer pre-klinikai vizsgálatainak eredményeit, így a toxikológiai, farmakológiai, és más vizsgálatok adatait. Csak alapos mérlegelés után engedélyezik az emberen történő vizsgálatok megkezdését. Az embereken végzett vizsgálatoknak ma nagyon szigorúan szabályozott feltételei vannak. Egyik sokat emlegetett, ma már kötelezővé tett rendszer, az ún. jó klinikai gyakorlat, röviden a GCP rendszer.

Ez a rendszer biztosítani képes, hogy a vizsgálatokat az előírásoknak megfelelően, a vizsgálati tervet követve, kontrollálható módon végezzék, a vizsgálatban résztvevők önkéntessége, integritása, személyi jogai biztosítva legyenek. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet különös gondot fordít arra, hogy a vizsgálati terv részletesen foglalkozzék a gyógyszer okozta mellékhatások felismerésével, jelentésének módjával, illetőleg az észleltelemzésével, azok dokumentálásával, jelentésével. A törzskönyvezést követő időszakban különböző módon gyűjt adatokat a most már gyakorlatban alkalmazott szer okozta mellékhatásokról.

Magyarországon az első gyógyszer okozta mellékhatás-bejelentés 1963-ban történt. 1985-ben alakult meg az OGYI-ban a mellékhatás-figyelő központ, mely kezdetben elsősorban az orvosok, gyógyszerészek, betegek spontán jelentésével, illetőleg az előállítók számára a gyógyszer okozta mellékhatások kötelezően előírt jelentésével foglalkozott. 1988 óta a hazai centrum a WHO Együttműködési Központ, folyamatos együttműködés alakult ki a WHO uppsalai elhelyezésű Mellékhatást Figyelő Központjával. A 90-es évek végén a szervezet állandó tagjává válik az OGYI Monitorozó Központ, a volt szocialista országok között elsőként.

A gyógyszer-mellékhatást figyelő központnak más forrásai is vannak. A központ 1991-től tagja a PER-nek (Pharmaceutical Product Evaluation Report Scheme). Ez a szervezet, a Gyógyszert Törzskönyvező Hatóságok Nemzetközi Szervezete, arra is vállalkozik, hogy az egyes tagországokban jelentkező mellékhatásokat a tagoknak azonnal jelentse. A Gyógyszer Mellékhatást Monitorozó Központ nemcsak a mellékhatásokról kap azonnali információt, hanem az esetlegesen előforduló minőségi hibákról is. 1994-et követően folyamatos információcsere alakult ki az előállítókkal és a forgalmazókkal a hazánkban és külföldön tapasztalt mellékhatásokkal kapcsolatosan. Természetesen rendelkezésünkre áll az irodalom, elektronikus média stb. is.

A hazánkban bejelentett mellékhatások száma még mindig relatíve alacsony. Egymillió lakosra számítva nem több mint évi 50—100, ugyanakkor a legfejlettebb országokban ez a szám 300—500 körül van. A gyógyszer-mellékhatások bejelentése azonban emelkedő tendenciát mutat. Más kérdés, hogy a gyógyszer-mellékhatások megismerésének lehetősége ma már lényegesen könnyebb, mint ami Magyarországon a 60-as, 70-es években volt. Ma már gyógyszereink többsége külföldön is forgalomban van, hatóanyaguk jól ismert, a világ számos országában különböző elkészítési formában gyakorta használják, és miután elzártságunk megszűnt, a WHO Központból, a PER-től, illetőleg más tagorszá-

goktól kapott információ birtokában folyamatos képet nyerhetünk mellékhatásairól. Ezen túlmenően információt kapunk maguktól az előállítóktól is, a szakirodalomból és a gyógyszert törzskönyvező hatóságoktól, társintézetektől.

A beérkezett információk nem csupán archiválásra kerülnek, azokat a hatóság szakemberei elemzik, gyakran külső szakértők bevonásával igyekeznek az ok-okozati összefüggést megállapítani, illetőleg ennek megtörténte után a szükséges konzekvenciákat levonni. Ez azt jelenti, hogy amennyiben a gyógyszer okozta mellékhatás oki összefüggéseit igazolva látjuk, erről értesítjük az előállítót, a WHO és a PER szervezeteket, itthon pedig megteszük a szükséges lépéseket. Ez lehet a gyógyszer alkalmazási előírásának módosítása, körrelvél a felhasználókhöz, súlyosabb esetben a gyógyszer forgalmazásának felfüggesztése.

Sokszor a magyar hatóság szemére vetik, hogy túl sok gyógyszert törzskönyvez, túl sok a forgalomban lévő gyógyszer szára, ami szintén forrása lehet a gyógyszer okozta mellékhatásoknak, illetőleg kockázatnak. Magyarországon a törzskönyvezett készítmények száma 4399. Ez azonban csak 1170 hatóanyagot jelent. Meglepő, de igaz, hogy Európában Magyarországon a legalacsonyabb a törzskönyvezett gyógyszerek száma. Ezért szükségtelen arról vitatkozni, hogy a gyógyszerek száma Magyarországon sok vagy kevés. Az egészségügyi ellátást finanszírozó OEP szerint természetesen soknak tartható. Az előállítók és nem ritkán az orvosok is általában kevésnek vélik. Mi úgy gondoljuk, hogy a legfontosabb, legkorszerűbb gyógyszerek Magyarországon rendelkezésre állnak ugyan, de megítélésünk szerint kb. 6—7000 gyógyszerrel többre lenne szükség ahhoz, hogy a gyógyszeres kezelés a legmagasabb szinten egy országban biztosítható legyen. A gyógyszerfogyasztás kockázata véleményünk szerint nem a törzskönyvezett gyógyszerek számának csökkentésével érhető el, hanem megfelelő, szakmailag megalapozott felvilágosító munkával, ami nemcsak az egészségügyben dolgozó orvosokra, gyógyszerészekre, közép-kaderekre terjedjen ki, hanem a gyógyszert fogyasztó, tehát a kockázatot vállaló betegekre is.