

SPONTANE PRIJAVE NUSPOJAVA U REPUBLICI HRVATSKOJ U 2005. GODINI

(period 10.3.2005. do 31.12.2005.)

1. UVODNE NAPOMENE

Stupanjem na snagu Pravilnika o praćenju nuspojava nad lijekovima i medicinskim proizvodima 10. ožujka 2005. godine (NN 29/05) i na temelju Zakona o lijekovima i medicinskim proizvodima (NN 121/03) Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (u daljnjem tekstu Agencija) preuzela je praćenje spontanog prijavljivanja nuspojava u Republici Hrvatskoj i nuspojava u kliničkim ispitivanjima.

Ovime su zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt s korisnikom lijeka postali obvezni o nuspojavama lijekova, cjepiva i medicinskih proizvoda pisano izvijestiti Agenciju za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske na za to predviđenom obrascu.

Nuspojave na cjepivo zdravstveni radnik prijavljuje na službenom Obrascu za prijavu nuspojave cjepiva Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo koji se šalje Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb. U slučaju grupiranja nuspojava ili nuspojava sa smrtnim ishodom, kao i neobičnih ili vrlo teških nuspojava cjepiva ono se odmah telefonski javlja u HZJZ, odnosno dežurnom epidemiologu u toku 24 sata, i službi za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo.

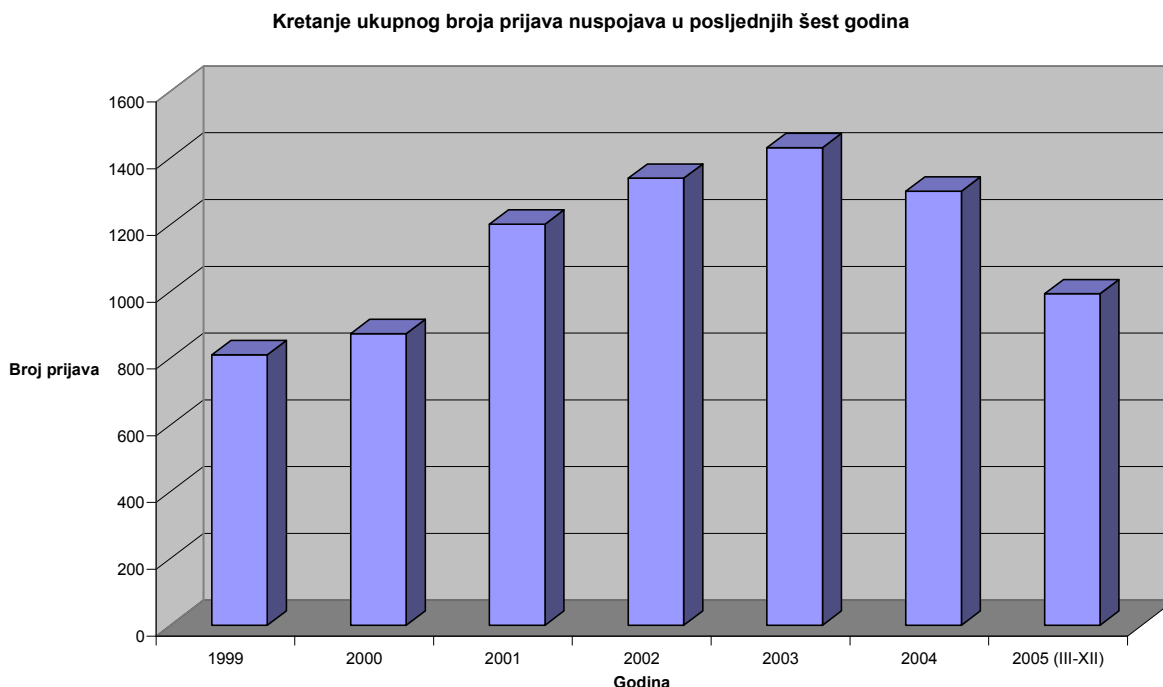
Nuspojava na cjepivo prijavljuje se na Obrascu za prijavu nuspojave cjepiva i Agenciji. Ukoliko je prijava stigla samo na jedno mjesto Odgovorna osoba za praćenje nuspojave cjepiva HZZJZ-a u roku od 24 sata prijavu prosljeđuje Agenciji na posebnom Obrascu za prijavu nuspojave cjepiva Agencije i obrnuto.

Agencija je preuzela praćenje nuspojava od Hrvatskog nacionalnog centra za praćenje nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda Referentnog centra za kliničku farmakologiju KBC Zagreb (u daljnjem tekstu Nacionalni centar). U ovom prijelaznom razdoblju Nacionalni centar dostavljao je Agenciji prijave koje su stigla na njihovu adresu, dok je Agencija slala prijave Nacionalnom centru zbog daljnje prijave nuspojava u bazu Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsala Monitoring Centre (UMC), koje je Nacionalni centar vršio do kraja 2005. godine.

2. UKUPAN BROJ PRIJAVA

Tijekom 2005. nastavio se trend smanjenja broja prijava nuspojava lijekova: 993 prijave u 2005. u odnosu na 1300 prijava iz 2004. i 1431 prijave u 2003 (podaci do 2004. dobiveni od Nacionalnog centra). Broj ukupnih prijava u 2005. može se usporediti s 2000. godinom kada ih je bilo 873. ([Slika 1](#)). Taj pad u broju prijava možemo pripisati promjenama zakonske regulative, što je zasigurno unijelo izvjesnu dozu nesnalaženja zdravstvenih radnika u čitav proces prijava nuspojava, i nešto kraćim promatranim razdobljem zaprimanja prijava nuspojava (od 10.ožujka do 31.prosinca 2005.). Promatrano razdoblje iznosi 9 mjeseci i 20 dana, prema uobičajenih 12 mjeseci (procjenjujemo da nije obuhvaćeno oko 200 prijava za 2005. godinu).

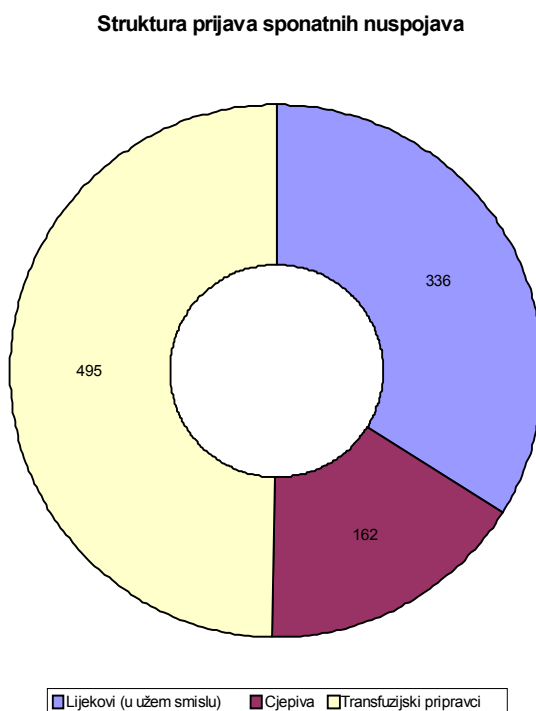
Slika 1.



Ukupan broj prijava nuspojava u 2005. čini zbroj prijava ([Slika 2](#)) nuspojava zaprimljenih u Agenciji, prijava nuspojava na cjepiva koje zaprima i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) – Služba za epidemiologiju zaraznih bolesti i prosljeđuje Agenciji te prijave iz područja hemovigilancije koju vodi Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuzijsku medicinu putem Registra transfuzijskih reakcija.

Broj prijava dobivenih spontanom praćenjem nuspojava lijekova i cjepiva (498) je neznatno veći od broja prijava dobivenih intenzivnim praćenjem nuspojava transfuzijskih pripravaka (495). Od ukupnog broja spontanih prijava lijekova i cjepiva broj nuspojava cjepiva u razdoblju od ožujka do prosinca 2005. iznosio je 162.

Slika 2.



3. PRIJAVE NUSPOJAVA LIJEKOVA I CJEPIVA (498 prijava)

Analizirane su prijave nuspojava prikupljene spontanim praćenjem nuspojava **lijeakova** (u užem smislu) od strane zdravstvenih radnika te prijave nuspojava na **cjepiva**, dakle izuzimajući prijave nuspojave iz područja hemovigilancije.

3.1. IZVORI PRIJAVA

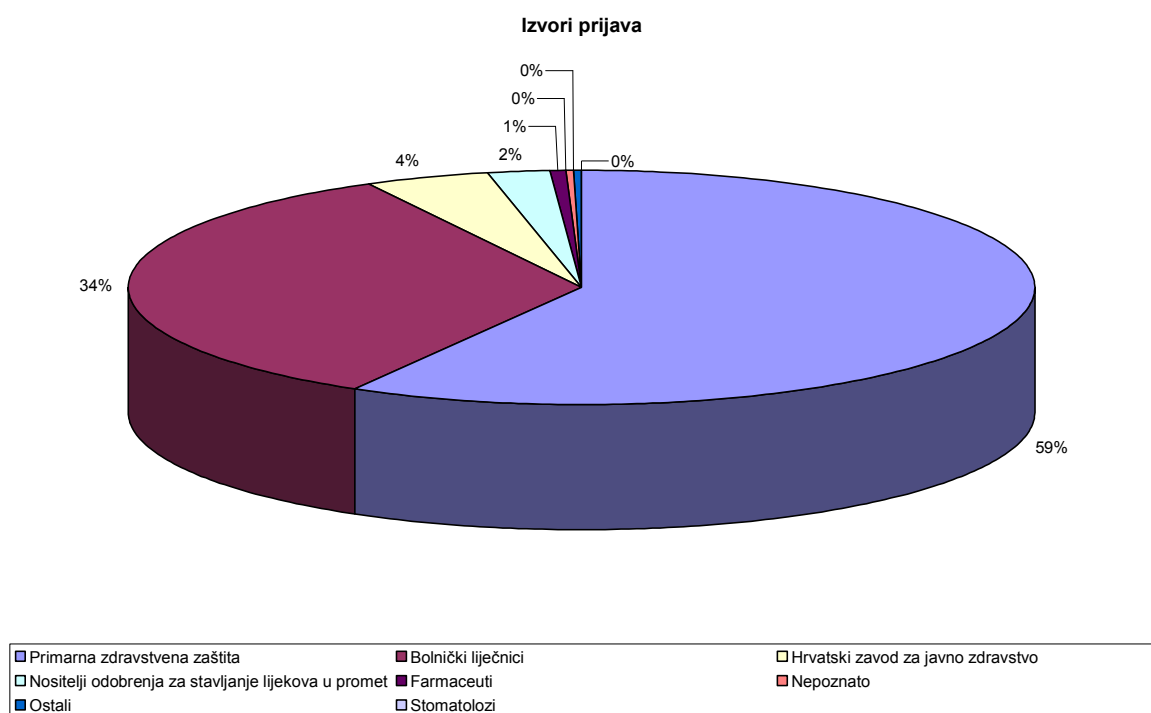
Liječnici primarne zdravstvene zaštite čine najveći dio prijavitelja (58,4%). U 2005. godini se nastavio trend neredovitog i vrlo slabog slanja prijava nuspojava lijekova farmaceuta (0,6%) i stomatologa (0%) ([Slika 3](#)) Za dio prijava označenih zvjezdicom (*) u [Tablici 1](#) i [2](#), ne može se identificirati inicijalnog prijavitelja budući smo prijavu nuspojave dobili od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet odnosno Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Prijave koje smo zaprimali iz pedijatrijskih ordinacija najvećim dijelom odnosile su se na nuspojave cjepiva.

U 2005. uvjerljivo najviše prijava pristiglo je iz grada Zagreba (31,7% od ukupnog broja prijava), zatim iz Primorsko-goranske županije (12%). Slijede Splitsko-dalmatinska i Istarska županija s podjednakim brojem prijava (7,5%), te Osječko-baranjska, Vukovarska i Krapinsko-zagorska županija (oko 5%). Zabrinjava što u 2005. nismo zaprimili niti jednu prijavu nuspojave iz Ličko-senjske županije ([Tablica 4](#), [Slika 5](#)).

Tablica 1. Izvori prijava

Izvor prijave	Broj prijava
Primarna zdravstvena zaštita	291
Bolnički liječnici	168
Hrvatski zavod za javno zdravstvo	22*
Nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet	11*
Farmaceuti	3
Nepoznato	2
Ostali	1
Stomatolozi	0
UKUPNO PRIJAVA	498

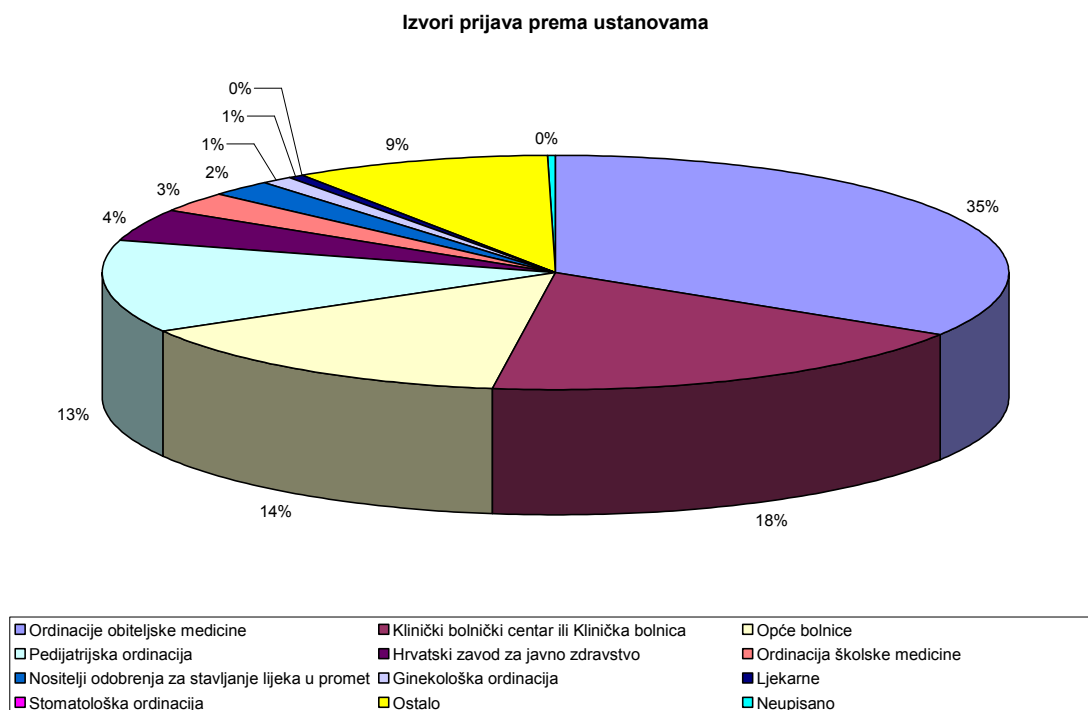
Slika 3.



Tablica 3. Izvori prijava prema ustanovama

Ustanova	Broj prijava
Ordinacije obiteljske medicine	169
Klinički bolnički centar ili Klinička bolnica	91
Opće bolnice	72
Pedijatrijska ordinacija	64
Hrvatski zavod za javno zdravstvo	22*
Ordinacija školske medicine	14
Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet	11*
Ginekološka ordinacija	5
Ljekarne	3
Stomatološka ordinacija	0
Ostalo	46
Neupisano	1

Slika 4.

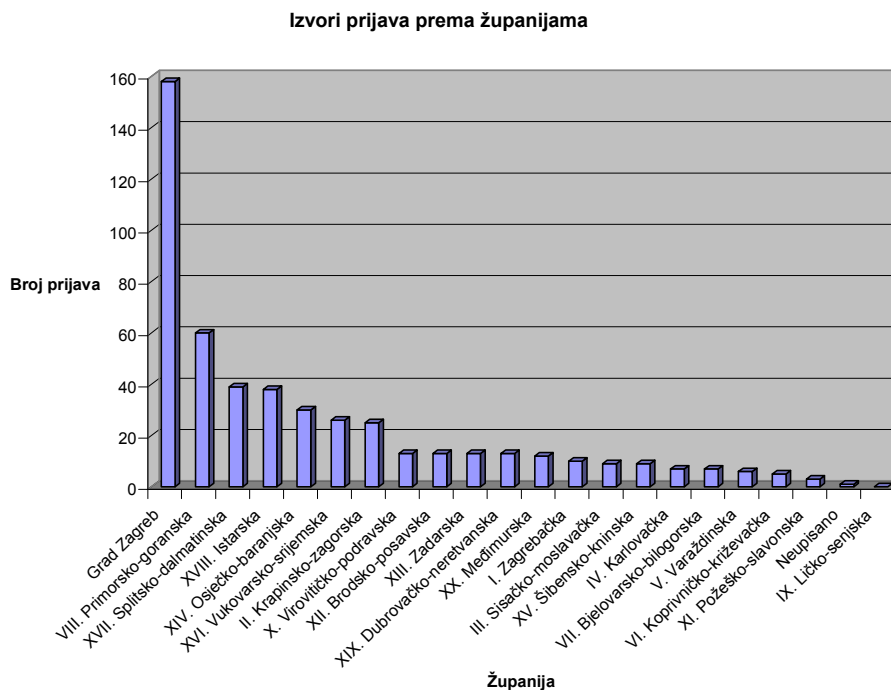


Tablica 4. Izvori prijava prema županijama

Županija	Broj prijava
Grad Zagreb	158
VIII. Primorsko-goranska	60
XVII. Splitsko-dalmatinska	39
XVIII. Istarska	38
XIV. Osječko-baranjska	30
XVI. Vukovarsko-srijemska	26
II. Krapinsko-zagorska	25
X. Virovitičko-podravska	13
XII. Brodsko-posavska	13
XIII. Zadarska	13
XIX. Dubrovačko-neretvanska	13
XX. Međimurska	12
I. Zagrebačka	10
III. Sisačko-moslavačka	9
XV. Šibensko-kninska	9
IV. Karlovačka	7
VII. Bjelovarsko-bilogorska	7
V. Varaždinska	6
VI. Koprivničko-križevačka	5

XI. Požeško-slavonska	3
Neupisano	1
IX. Ličko-senjska	0
UKUPNO PRIJAVA	498

Slika 5.



3.2. KARAKTERISTIKE PRIJAVA NUSPOJAVA LIJEKOVA I CJEPIVA

3.2.1. KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

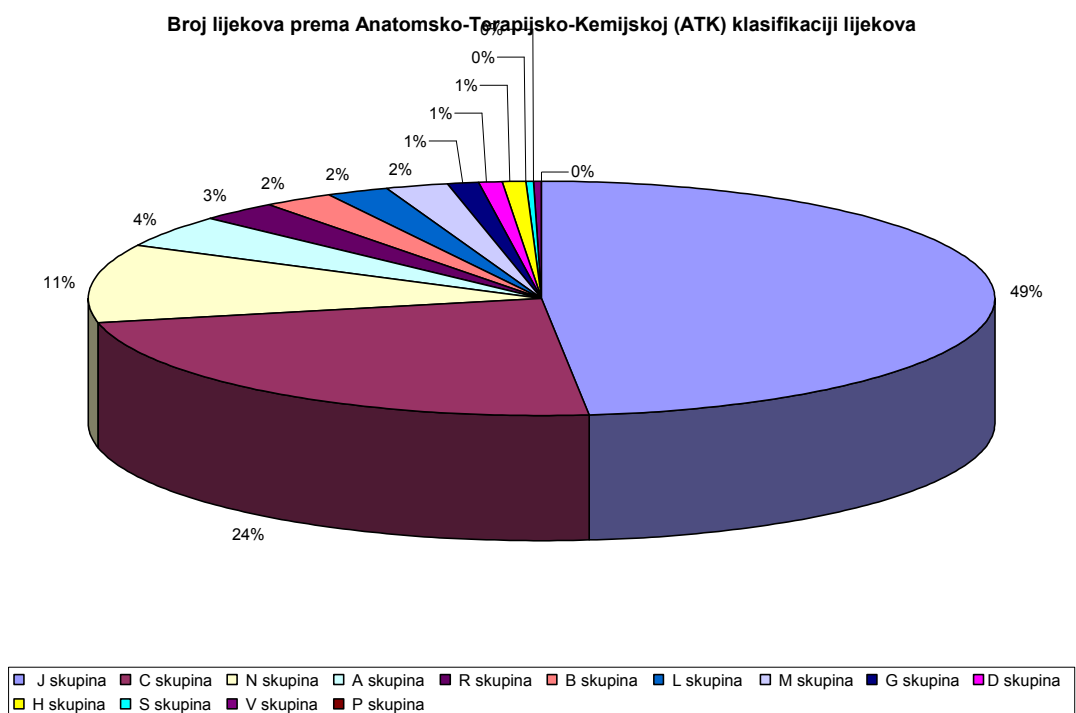
Najviše prijava nuspojava dolazi za lijekove iz skupina J (antibiotici i cjepiva) (47%) i C (antihipertenzivi) (25,5%). Najčešće se radi o nuspojavama poput **osipa, proljeva i lokalnih reakcija na cjepivo** za skupinu J, te **edemima nogu, vrtoglavici, glavobolji** za skupinu C. Očekivano, iz te dvije skupine lijekova dolazi i najveći broj ozbiljnih nuspojava ([Tablica 5](#) i [slika 6](#)).

Tablica 5. Broj lijekova prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova

ATK klasifikacija	Broj lijekova
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	254
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	124
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	57
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	23
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	15
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	13
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	12
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	12

ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustavi spolni hormoni)	6
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	4
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	4
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	2
ATK 1. razina V skupina (različito)	1
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	0
UKUPNO	537

Slika 6.



3.2.2. DOB I SPOL BOLESNIKA

Nuspojave koje su zabilježene u djece su prvenstveno nuspojave koje su se javile nakon obaveznog cijepljenja od kojih se svaki bolesnik oporavio. Iznenaduje da je većina nuspojava zabilježene u dobi bolesnika između 18 i 65 godina, a ne u starijoj dobnoj skupini od 65 do 85 godina života. ([Tablica 6](#) i [Slika 7](#)).

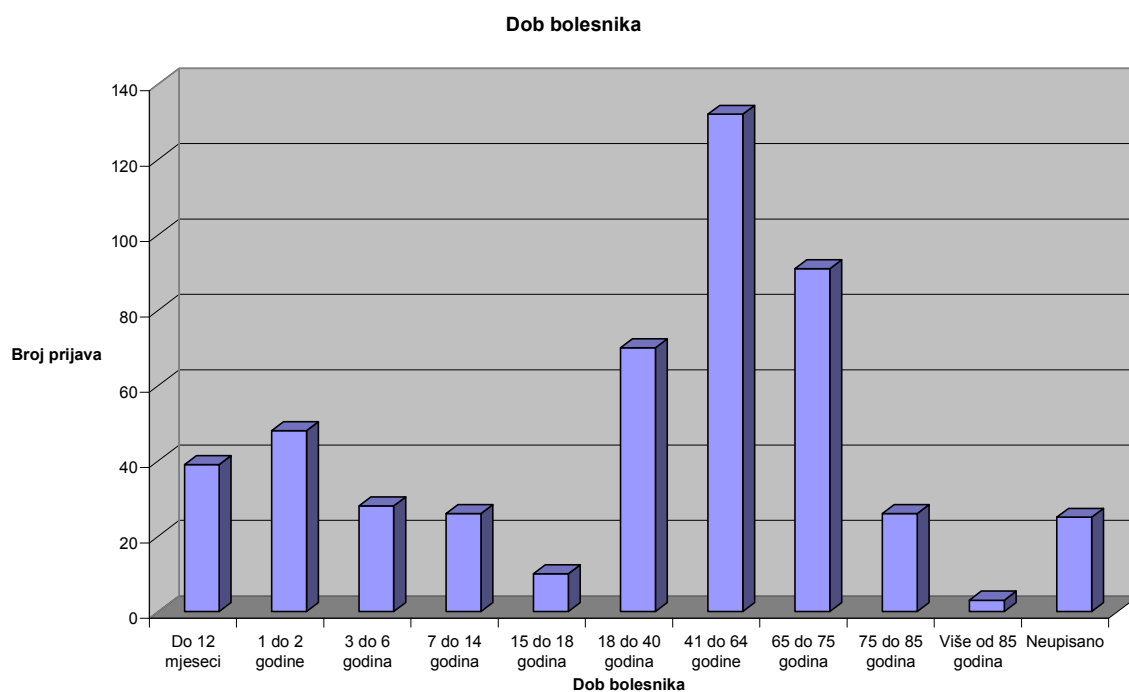
Posve u skladu s literaturnim podacima, i u prijavama nuspojava u RH, žene čine oko 60% populacije kod koje se javljaju nuspojave ([Tablica 7](#) i [Slika 8](#)).

Tablica 6. Dob bolesnika

Dob bolesnika	Broj prijava
Do 12 mjeseci	39
1 do 2 godine	48
3 do 6 godina	28
7 do 14 godina	26
15 do 18 godina	10

18 do 40 godina	70
41 do 64 godine	132
65 do 75 godina	91
75 do 85 godina	26
Više od 85 godina	3
Neupisano	25
UKUPNO PRIJAVA	498

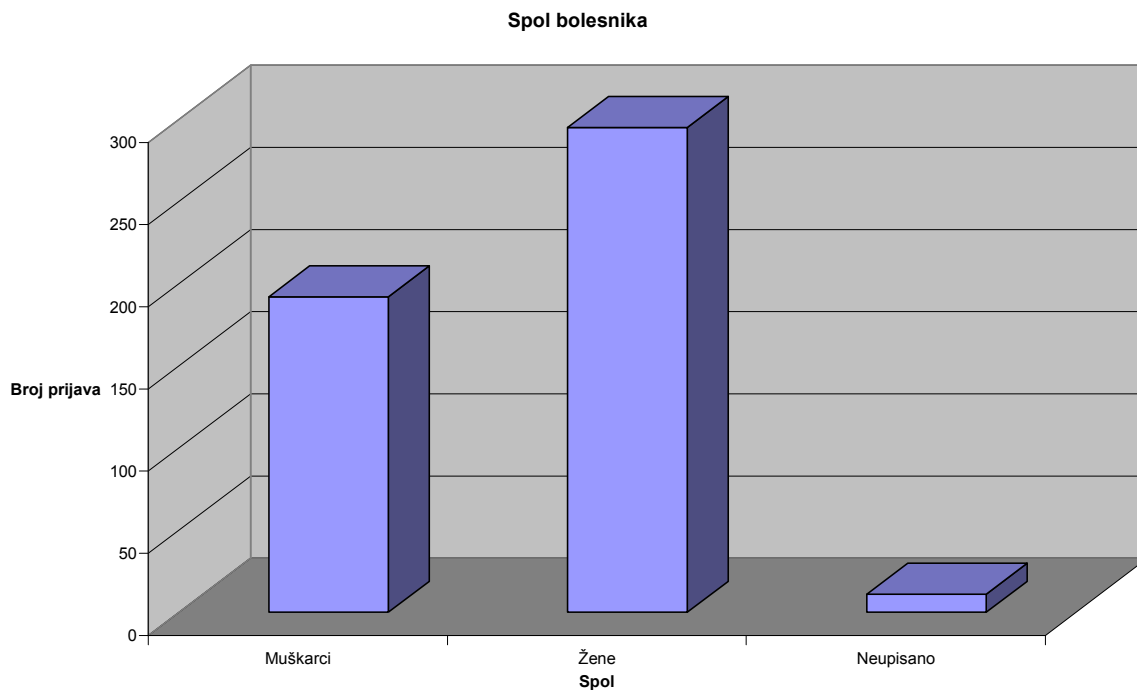
Slika 7.



Tablica 7. Spol bolesnika

Spol	Broj prijava	% ukupnog broja prijava
Muškarci	192	39 %
Žene	295	59 %
Neupisano	11	2 %
UKUPNO PRIJAVA	498	100%

Slika 8.



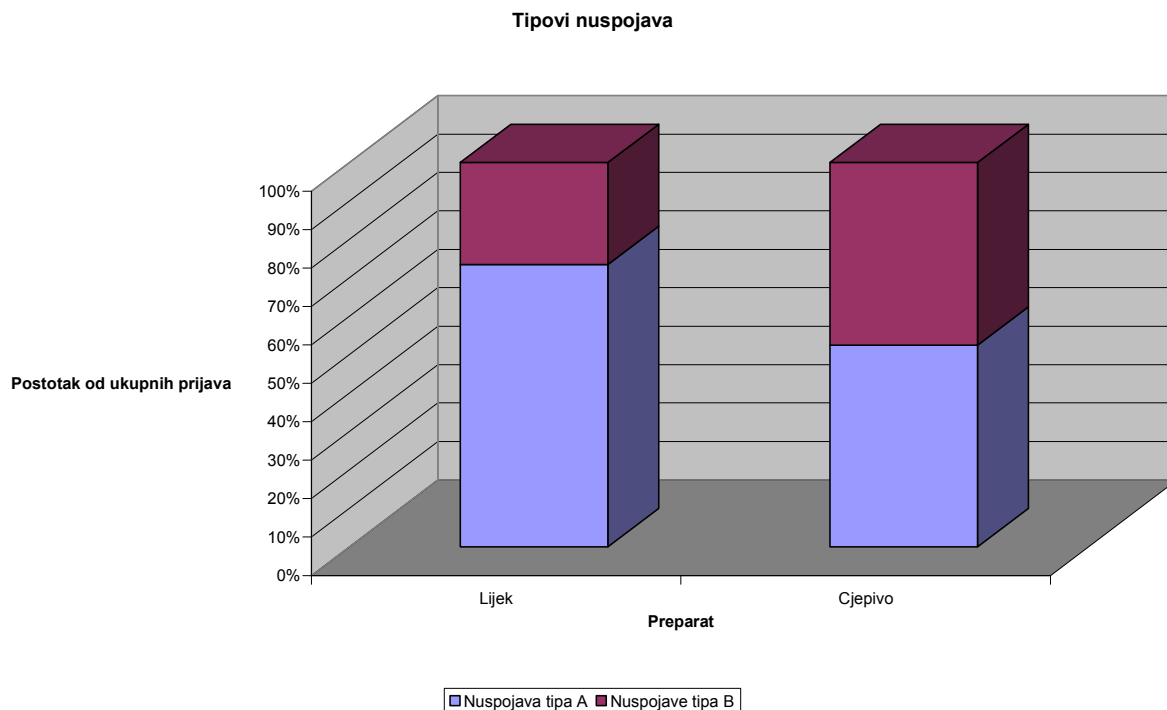
3.2.3. VRSTE NUSPOJAVA

Od ukupno 498 prijava, u 166 slučajeva (100 žena i 66 muškaraca) možemo govoriti o nuspojavama tipa B (imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metabolička intolerancija, idiosinkrazije). To iznosi 33,4% svih prijava, što je nešto veća incidencija od one koju je nalazimo u dostupnim literaturnim podacima (oko 25%). Posebno se treba osvrnuti na podatke o incidenciji nuspojava tipa B kod prijava nuspojava cjepiva. Od 162 prijave nuspojava na cjepivo, nuspojava tipa B prijavljena je u 77 slučajeva (48%) ([Tablica 8](#), [Slika 9](#)).

Tablica 8. Spol i nuspojave tipa B

Spol	Broj nuspojava tipa B	% nuspojava tipa B u ukupnom broju prijava
Muškarci	66	13,3%
Žene	100	20,1%
UKUPNO NUSPOJAVA	166	33,4 %

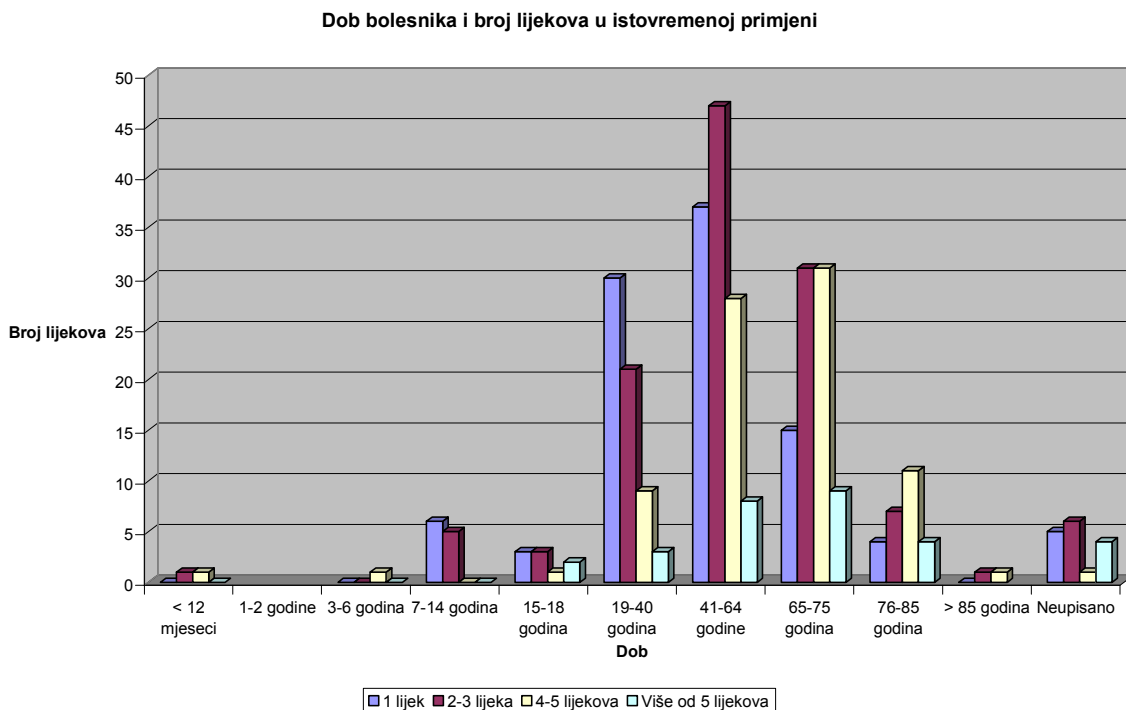
Slika 9.



3.2.4. BROJ LIJEKOVA U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Obrada 336 prijava nuspojava na lijekove potvrdila je već poznate podatke o pojavi polipragmazije kod starijih osoba iznad 65 godina starosti (49,1%), ali i uočavamo također da u 30% bolesnika srednje životne broj istovremeno uzimanih lijekova iznosi 4 i više. Uzimanje više lijekova istovremeno eksponencijalno povećava mogućnost interakcije među brojnim lijekovima, a time i stvaranja nuspojava koja su posljedica interakcija [Slika 10](#) prikazuje odnos dobi i broj istovremeno propisanih lijekova u bolesnika kod kojih se javila nuspojava.

Slika 10.



3.2.5. Ozbiljnost nuspojave

Kako je vidljivo iz [tablice 9](#) i [slike 11](#), 25% prijavljenih nuspojava za lijekove i cjepiva ispunjava kriterije ozbiljne nuspojave.

Prema prijavama, dvije smrti se povezuju s nuspojavama na lijekove:

- Prvi je slučaj 68-godišnjeg muškarca koji je uzimao lizinopril u terapiji arterijske hipertenzije i srčane insuficijencije. Četvrtog dana terapije lizinoprilom, razvio je Quinckeov edem koji se progresivno pogoršavao s lošim kliničkim odgovorom na primijenjenu antihistaminsku i kortikosteroidnu terapiju. Bolesnika nije bilo moguće intubirati, te je učinjena konikotomija. Unatoč svemu, bolesnika ni tada nije bilo moguće ventilirati, a došlo je i do zastoja rada srca. Pacijent je umro nakon bezuspješnog pokušaja CPR.
- Drugi slučaj smrti povezane s nuspojavom lijeka je smrt 11-godišnje djevojčice u astmatskom statusu koja je u terapiji koristila lijek kombinacije salmeterola i flutikazona. Zbog jako oskudnih podataka, teško je procijeniti stupanj uzročno posljedične veze događaja i primijenjenog lijeka.

Važno je istaknuti javno-zdravstveno značenje nuspojava kao izvora dodatnih troškova za zdravstveni sustav: čak 100 prijavljenih slučajeva hospitalizacija/produženja hospitalizacija zbog nuspojava na lijekove, što čini oko 20% svih prijavljenih nuspojava na lijekove i cjepiva ([Slika 12](#)).

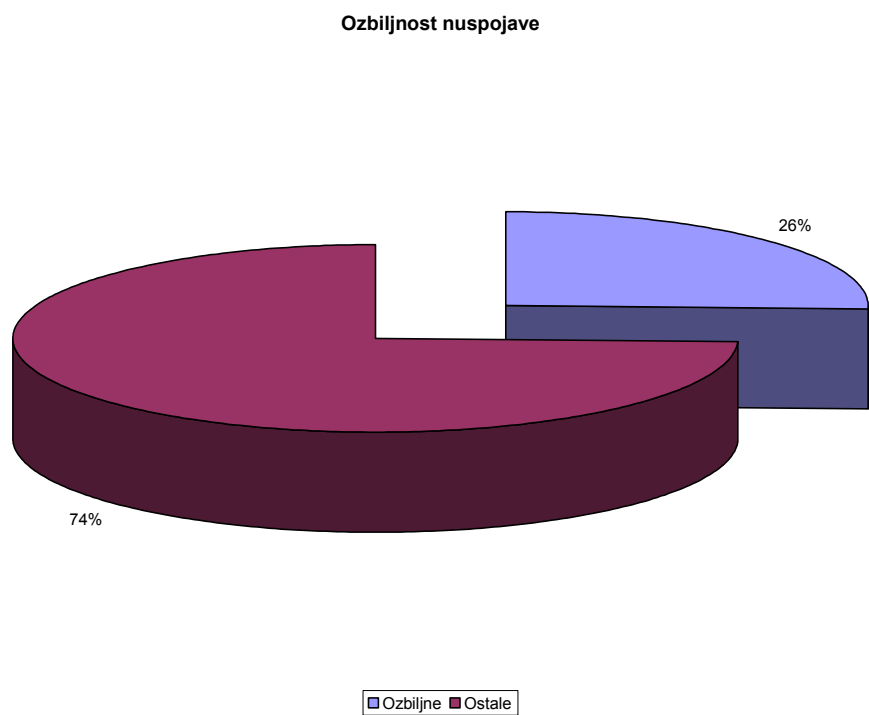
U Republici Hrvatskoj u 2005. godini nije prijavljena niti jedna kongenitalna anomalija uzrokovana lijekovima. Nije realno očekivati da niti jedne nije bilo, već da one nisu prijavljivane od strane zdravstvenih radnika.

Tablica 9. Ozbiljnost nuspojave

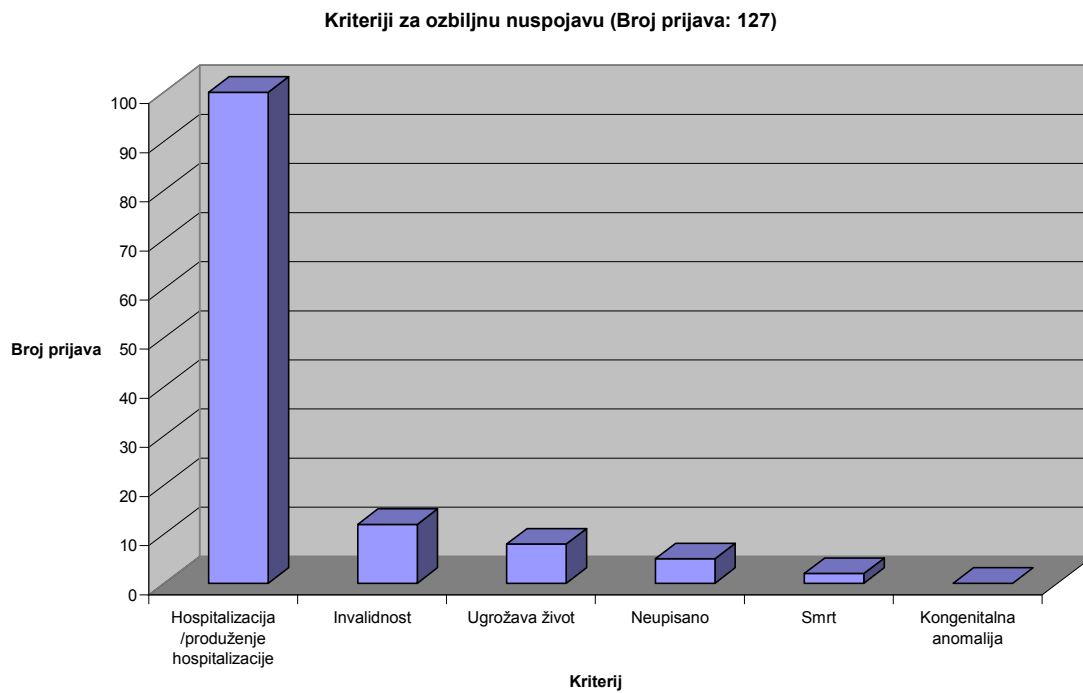
Ozbiljnost nuspojave	Broj prijava	%
----------------------	--------------	---

u prijavi		
Ozbiljne	127	25,55%
Ostale	371	74,45%
UKUPNO PRIJAVA	498	100%

Slika 11.

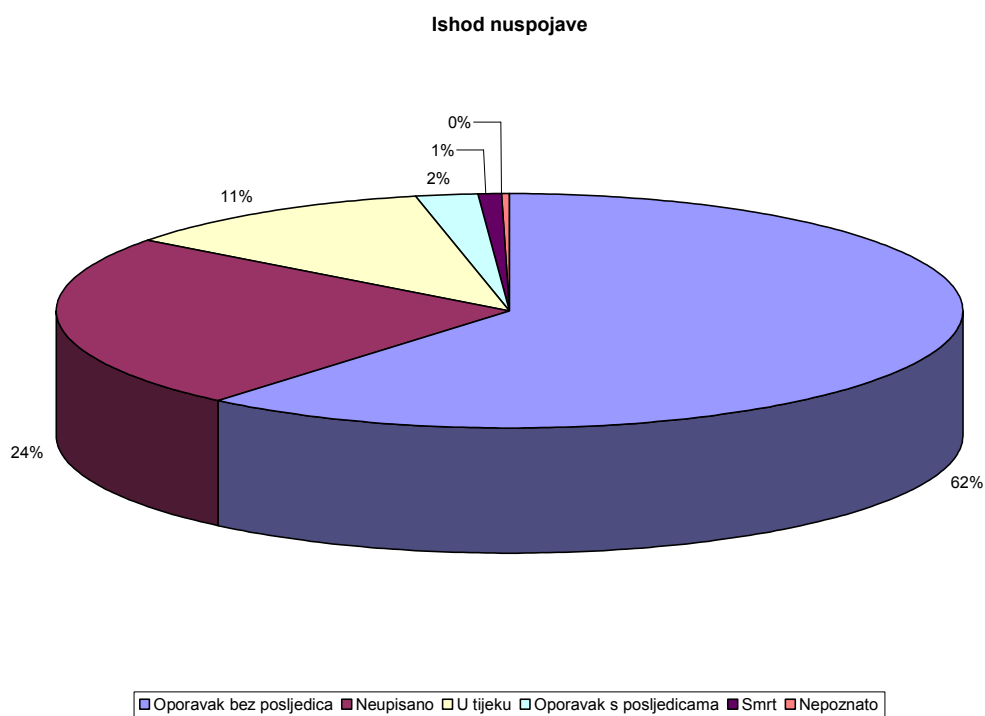


Slika 12.



3.2.6. ISHOD NUSPOJAVE

Slika 13.



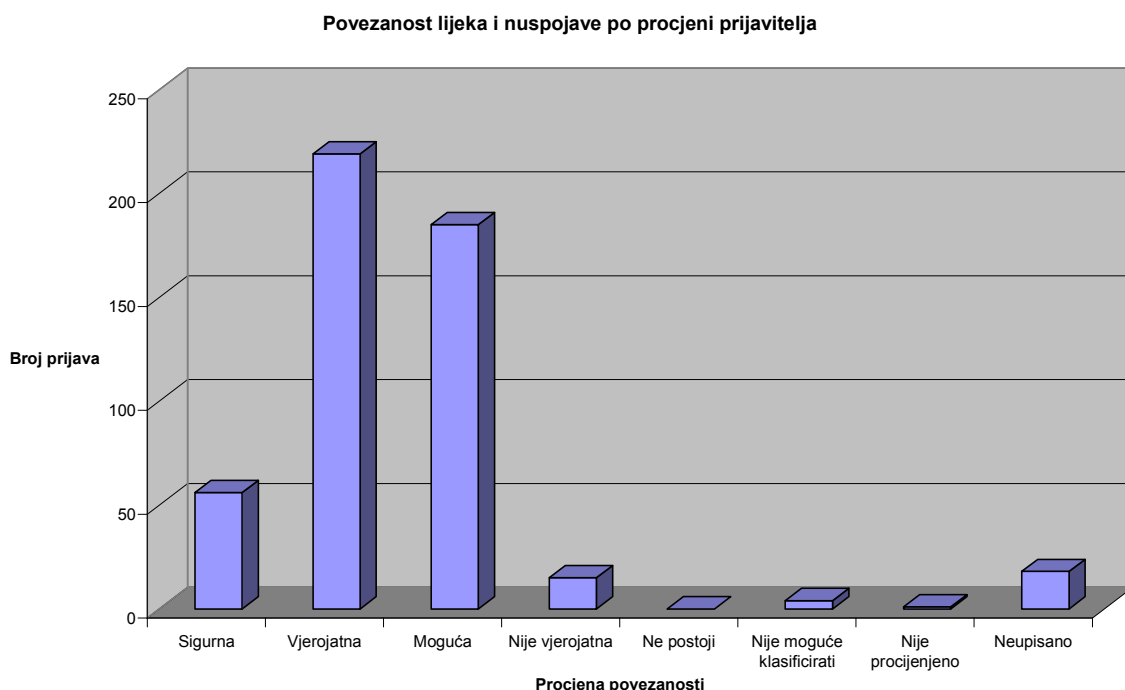
U najvećem broju (61,24%), pacijenti se potpuno oporave od nuspojave, ali nažalost zabilježili smo i dva slučaja nuspojave sa smrtnim ishodom te 11 slučajeva odnosno 2,2% slučajeva oporavka s posljedicama. Razumno je očekivati da će iz skupine pacijenata sa trenutno

nepoznatim ishodom nuspojave (24,5%), biti još onih koji će cijeloga života ili neko duže vrijeme ostati s nekom posljedicom.

3.2.7. STUPANJ POVEZANOSTI NUSPOJAVE I LIJEKA

Najčešće (u 44%) su se nuspojave ocjenjivale kao vjerojatno povezane s lijekom jer nije bilo podataka o pozitivnom *rechallenge-u* (ponovnom pojavljivanju nuspojave nakon ponovnog davanja istog lijeka) što je etički ispravno. U 11% slučajeva se moglo govoriti o sigurnoj povezanosti. Ocjena moguće povezanosti najčešća je u situaciji kada se prijavljuje nuspojava koja je u toku, tj. bez podatka da je nuspojava prestala nakon prekida uzimanja lijeka, odnosno ako je bilo više sumnjivih lijekova koji su nuspojavu mogli izazvati. Slika 14 prikazuje totalni broj prijava po stupnjevima povezanosti.

Slika 14.



3.2.8. NUSPOJAVE PO ORGANSKIM SUSTAVIMA

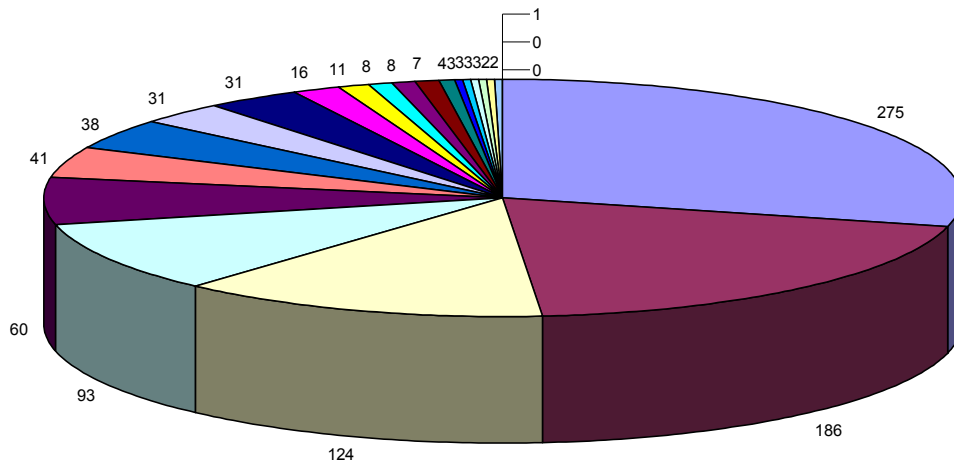
Nuspojavama najčešće zahvaćeni organski sustavi su, prema prijavama za 2005. godinu, koža i adneksa, tijelo kao cjelina (u koju spadaju i reakcije preosjetljivosti, alergijske reakcije), gastrointestinalni trakt te središnji i periferni živčani sustav, što odgovara distribuciji nuspojave u proteklim godinama. Tablica 10 i slika 15 prikazuju raspodjelu nuspojave po organskim sustavima.

Tablica 10. Nuspojave po organskim sustavima

Organski sustav	Broj nuspojava	%
Koža i adneksa	275	29 %
Tijelo kao cjelina	186	19,5 %
Gastrointestinalni poremećaji	124	13 %
Središnji i periferni ž.s.	93	10 %
Respiracijski sustav	60	6,3 %
Vaskularni poremećaji	41	4 %
Reakcije na mjestu primjene	38	4 %
Mišićnokoštani sustav	31	3,2 %
Psihički poremećaji	31	3,2 %
Jetra i bilijarni sustav	16	2 %
Kardiovaskularni sustav	11	1 %
Bijela krvna loza	8	0,8 %
Poremećaji vida	8	0,8 %
Urogenitalni sustav	7	0,7 %
Trombociti i koagulacija	4	0,4 %
Endokrinološki sustav	3	0,3 %
Metabolizam	3	0,3 %
Reprodukcijski sustav žene	3	0,3 %
Ritam i srčana frekvencija	3	0,3 %
Poremećaji sluha	2	0,2 %
Reprodukcijski sustav muški	2	0,2 %
Crvena krvna loza	1	0,1 %
Fetalni poremećaji	0	-
Neoplazme	0	-
UKUPNO NUSPOJAVA	950	100%

Slika 15.

Nuspojave po organskim sustavima



Koža i adneksa	Tijelo kao cjelina	Gastrointestinalni poremećaji	Središnji i periferni ž.s.	Respiracijski sustav
Vaskularni poremećaji	Reakcije na mjestu primjene	Mišićno-kostani sustav	Psihički poremećaji	Jetra i bilijarni sustav
Kardiovaskularni sustav	Bijela krvna loza	Poremećaji vida	Urogenitalni sustav	Trombociti i koagulacija
Endokrinološki sustav	Metabolizam	Reprodukcijski sustav žene	Ritam i srčana frekvencija	Poremećaji sluha
Reprodukcijski sustav muški	Crvena krvna loza	Fetalni poremećaji	Neoplazme	