

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA JANEŽIČ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA JANEŽIČ

**POJAVNOST NEŽELENIH UČINKOV ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE
HIPERTENZIJE V SLOVENIJI**

**INCIDENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS OF ANTIHYPERTENSIVE
DRUGS IN SLOVENIA**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Mitji Kosu, mag. farm. za neprecenljivo strokovno pomoč. Hvala tudi ostalim članom Katedre za socialno farmacijo, ki so mi pomagali s svojimi nasveti.

Največja zahvala gre moji družini za neomajno vero vame.

In Vanetu. Za vse.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm.

Ana Janežič

Ljubljana, februar 2012

Predsednik komisije: zasl. prof. dr. Aleš Krbavčič, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Pegi Ahlin Grabnar, mag. farm

VSEBINA

1 UVOD	1
1.1 OPREDELITEV NEŽELENIH UČINKOV IN NJIHOV VPLIV NA JAVNO ZDRAVJE	1
1.2. POROČANJE NEŽELENIH UČINKOV	2
1.3 VLOGA FARMACEVTA V ZAGOTAVLJANJU VARNE UPORABE ZDRAVIL.....	3
1.4 MEDDRA TERMINOLOGIJA	4
1.5 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA POJAV NEŽELENIH UČINKOV	6
1.6 NEŽELENI UČINKI ANTIHIPERTENZIVOV	8
1.6.1 Neželeni učinki zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)	8
1.6.2 Neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.....	11
1.6.3 Neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa	12
1.6.4 Neželeni učinki antiadrenergičkov z osrednjim delovanjem.....	13
1.6.5 Neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.....	14
1.6.6 Neželeni učinki diuretikov.....	15
1.7 KONCEPT Z DOKAZI PODPRTE FARMACIJE	18
1.7.1 Aplikativno raziskovalna mreža Fakultete za farmacijo (ARM-FFA).....	18
2 NAMEN.....	19
3 METODE DELA.....	20
3.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SmPC.....	20
3.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI.....	22
3.3 RAZVOJ VPRAŠALNIKA ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV	22
3.3.1 Nabor neželenih učinkov za uvrstitev v vprašalnik.....	22
3.3.2 Sestava vprašalnika	26
3.4 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV V PRAKSI.....	28
3.5 PILOTNO TESTIRANJE VPRAŠALNIKA	29
4 REZULTATI.....	30
4.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SmPC.....	30
4.1.1 Navajanje pogostosti neželenih učinkov	30
4.1.2 Neenotnost navajanja neželenih učinkov	32
4.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI.....	33
4.2.1 Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije	34
4.2.2 Neželeni učinki glede na ATC skupino.....	34
4.2.3 Število neželenih učinkov glede na učinkovino	36

4.3 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV V PRAKSI.....	36
4.4. VPRAŠALNIK ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV	37
4.4.1 Težave pri izpolnjevanju vprašalnika	37
4.5 PILOTNO TESTIRANJE VPRAŠALNIKA	39
4.5.1 Razlogi za majhen odziv farmacevtov.....	39
4.5.2 Primeri bolnikov, ki so jih farmacevti obravnavali v pilotni študiji	39
4.5.3 Težave pri izvajanju pilotne študije	44
5 RAZPRAVA	45
5.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SMPC	45
5.1.1. Navajanje pogostosti neželenih učinkov	45
5.1.2 Neenotnost navajanja neželenih učinkov	45
5.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI.....	46
5.2.1 Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije	46
5.2.2 Neželeni učinki glede na ATC skupino.....	47
5.2.3 Število neželenih učinkov glede na učinkovino	48
5.3 VPRAŠALNIK ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV	49
5.3.1 Potencialna uporaba za ugotavljanje neželenih učinkov drugih skupin zdravil	49
5.3.2 Težave pri izpolnjevanju vprašalnika	49
5.3.3 Predlogi za izboljšavo vprašalnika	50
5.4 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV	51
5.5 PILOTNA ŠTUDIJA	51
5.5.1 Razlogi za majhen odziv farmacevtov.....	51
5.5.2 Primeri bolnikov, ki so jih farmacevti obravnavali v pilotni študiji	534
5.5.3 Težave pri izvajanju pilotne študije	60
5.6 METODOLOŠKE POMANJKLJIVOSTI.....	60
5.6.1 Ocena pojavnosti neželenih učinkov na podlagi podatkov o pojavnosti in števila oseb na antihipertenzivni terapiji	60
6 SKLEP	63
7 VIRI IN LITERATURA	64

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: MedDRA klasifikacija glede na organske sisteme.....	5
Preglednica II: Navedba pojavnosti neželenih učinkov po MedDRA.....	5
Preglednica III: Primeri izbiranja terminov po MedDRA.....	6
Preglednica IV: ATC skupine, vključene v analizo.....	20
Preglednica V: Srednje vrednosti intervalov pojavnosti.....	22
Preglednica VI: Označevanje pogostosti neželenih učinkov tekom obdelave.....	23
Preglednica VII: Nabor neželenih učinkov za uvrstitev v vprašalnik.....	24
Preglednica VIII: Primer različnih oblik navajanja podobnih neželenih učinkov v SmPC...33	
Preglednica IX: Primer različnih oblik navajanja istih neželenih učinkov v SmPC.....	33
Preglednica X: Število bolnikov in lekarn, uporabljenih pri načrtovanju vzorca.....	36
Preglednica XI: Čas in število lekarn, potrebnih za obravnavo želenega vzorca bolnikov....	37
Preglednica XII: Čas in število farmacevtov, potrebnih za obravnavo želenega vzorca bolnikov.....	37
Preglednica XIII: Primer št.1.....	39
Preglednica XIV: Primer št.2.....	40
Preglednica XV: Primer št.3.....	40
Preglednica XVI: Primer št.4.....	41
Preglednica XVII: Primer št.5.....	41
Preglednica XVIII: Primer št.6.....	42
Preglednica XIX: Primer št.7.....	42
Preglednica XX: Primer št.8.....	43
Preglednica XXI: Primer št.9.....	43

SEZNAM SLIK

Slika 1: Primer skupine neželenih učinkov, skupaj z lestvico za oceno verjetnosti, da so posledica novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije.....	27
Slika 2: Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije.....	34
Slika 3: Delež neželenih učinkov po ATC skupinah.....	34
Slika 4: Pet najpogostejših neželenih učinkov posameznih ATC skupin.....	35
Slika 5: Število neželenih učinkov glede na učinkovino.....	36
Slika 6: Primer pravilnega izpolnjevanja vprašalnika.....	37
Slika 7: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt ni označil neželenega učinka, le verjetnost za pojav zaradi novega zdravila.....	37
Slika 8: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt je verjetnost vpisal v prostor za označitev neželenega učinka.....	38
Slika 9: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt je označil vse neželene učinke.....	38

SEZNAM OKRAJŠAV

WHO	World health organization (slov. Svetovna zdravstvena organizacija)
UKC	Univerzitetni klinični center
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
SmPC	Summary of product characteristics (slov. povzetek glavnih značilnosti zdravila)
LLT	Lowest level term
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
ACE	angiotenzinska konvertaza
ATC klasifikacija	anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije
EMA	European medicines agency (slov. Evropska agencija za zdravila)

POVZETEK

V Sloveniji je letno predpisanih več kot 3 milijone receptov za zdravila za zdravljenje hipertenzije, neželeni učinki pa se pri teh zdravilih pogosto pojavljajo, kar predstavlja vse večji javno-zdravstveni problem. V sodelovanju z drugimi zdravstvenimi delavci bi lahko k zagotavljanju varne uporabe zdravil pomembno prispeval tudi farmacevt.

Z diplomsko nalogo smo želeli ugotoviti, kako pogosti so neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije v Sloveniji. Teoretično pojavnost smo določili na podlagi števila oseb, ki prejemajo zdravila za zdravljenje hipertenzije, in pogostosti neželenih učinkov, kot so opredeljeni v povzetkih glavnih značilnosti zdravil. Za namen ugotavljanja neželenih učinkov v praksi smo razvili vprašalnik, s pomočjo katerega so v pilotni študiji farmacevti v lekarnah ob izdaji zdravil za zdravljenje hipertenzije poskušali detektirati neželene učinke pri bolnikih. Rezultati kažejo, da je na letni ravni mogoč pojav med 291.236 in 2.920.026 primerov neželenih učinkov, s srednjo vrednostjo 463.925. Najpogosteje se pojavljajo nespecifični neželeni učinki, kot so omotica, slabost, oslabelost, kašelj in glavobol. Učinkovine, ki na letni ravni povzročijo največ neželenih učinkov so enalapril, karvedilol in ramipril, vendar rezultate lahko razložimo s pogostim predpisovanjem teh učinkovin.

Rezultati pilotne študije zaradi majhnega vzorca ne omogočajo ocene pojavnosti neželenih učinkov. Gre za preliminarne rezultate, ki dajejo informacije o načinu izvajanja raziskave in uporabnosti vprašalnika ter nakazujejo na potrebo po dodatnem izobraževanju sodelujočih farmacevtov.

SUMMARY

Every year more than three million prescriptions for antihypertensive drugs are prescribed in Slovenia. Adverse drug reactions of these drugs are common, which makes it a significant public health problem. In collaboration with other healthcare workers pharmacists could greatly contribute to ensure safe use of prescribed drugs.

The purpose of our study was to determine the incidence of adverse drug reactions of antihypertensive drugs in Slovenia. Theoretical incidence was determined by using the numbers of patients being treated with antihypertensive drugs and incidence of adverse drug reactions as defined in summaries of product characteristics of such drugs. For the purpose of determining incidence of adverse drug reactions in practice we developed a questionnaire which helped community pharmacists to detect adverse drug reaction in patients who were prescribed new antihypertensive drug.

The results show between 291.236 and 2.920.026 (median value of 463.9259) possible cases of adverse drug reaction yearly. Among the most frequent are nonspecific adverse drug reactions such as vertigo, nausea, weakness, cough and headache. Active substances, which cause the greatest number of adverse drug reactions yearly, are enalapril, carvedilol and ramipril, however this can be explained by frequent prescribing of drugs with these active substances.

Due to the small number of patients enrolled in the pilot study we were unable to assess the incidence of adverse drug reaction. The results of the pilot study are preliminary and give information about execution of the study and applicability of the questionnaire. They also point out the need for additional education of pharmacists involved in the study.

.

1 UVOD

1.1 OPREDELITEV NEŽELENIH UČINKOV IN NJIHOV VPLIV NA JAVNO ZDRAVJE

Neželeni učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni, ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije. Resen neželeni učinek je vsaka neželena reakcija, ki ima za posledico:

- smrt,
- neposredno življenjsko ogroženost,
- stacionarno bolnišnično obravnavo ali podaljšanje obstoječe bolnišnične obravnave,
- dolgotrajno ali izrazito nezmožnost ali nesposobnost,
- prirojeno anomalijo ali okvaro ob rojstvu,
- drugo, po oceni zdravnika, klinično pomembno stanje (1, 2).

Podobno je po definiciji WHO neželen učinek (*adverse drug reaction*) vsaka škodljiva, nenamerna in neželena reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni. Omenjena definicija izključuje terapevtske neuspehe, namerne in slučajne zastrupitve ter zlorabo zdravil. Prav tako ne vključuje neželenih učinkov zaradi napak v aplikaciji zdravil ali z navodilom neskladnega jemanja zdravil. Uporaba te definicije preprečuje precenjevanje pogostosti neželenih učinkov, saj zajema le tiste, ki niso posledica napačnega predpisovanja ali aplikacije zdravila (3, 4).

Neželeni učinki zdravil so vse večji javno-zdravstveni problem. Vplivajo na bolnikovo kvaliteto življenja (5), complianco (33), vztrajanje na terapiji (6), v nekaterih primerih so lahko vzrok za hospitalizacijo (7, 8) ali celo smrt bolnika (9). Z njimi so povezani tudi visoki stroški zaradi dodatnega zdravljenja ali hospitalizacije (10).

Neželeni učinki zdravil so vzrok 3,7 % napotitev v urgentne internistične ambulate. Na Internistični prvi pomoči v UKC Ljubljana je letno pregledanih približno 23 000 bolnikov, kar pomeni, da je zaradi neželenih učinkov zdravil v urgentnih internističnih ambulantah v Ljubljani letno pregledanih vsaj 850 bolnikov. 0,7 % bolnikov, napotenih na pregled v urgentno internistično ambulanto, je bilo sprejetih na nadaljnje zdravljenje na interne oddelke bolnišnice zaradi neželenih učinkov zdravil. Ti bolniki so predstavljali 2,2 % vseh bolnikov,

sprejetih na interne oddelke preko urgentnih internističnih ambulant. To so le bolniki z že ugotovljenimi neželenimi učinki ob sprejemu na interne oddelke; med zdravljenjem na internih oddelkih delež ugotovljenih neželenih učinkov zdravil kot glavni vzrok sprejemov naraste na 5,8 % vseh bolnikov, sprejetih na interne oddelke in na 11 % bolnikov, sprejetih na interne oddelke preko urgentnih internističnih ambulant. Med skupinami zdravil, ki so najpogostejše povzročile neželene učinke in napotitve v urgentne internistične ambulante, so pogosto zdravila za zdravljenje hipertenzije. Najpogostejše so neželene učinke povzročili zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, zaviralci kalcijevih kanalčkov, sartani, zaviralci angiotenzinske konvertaze, diuretiki, digoksin, amiodaron, acetilsalicilna kislina, klopidoogrel, varfarin, nesteroidni antirevmatiki, benzodiazepini, lokalni anestetiki, antibiotiki in peroralni antidiabetiki. Sinusna bradikardija zaradi verapamila, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in digoksina je bila najpogostejši neželeni učinek zdravil, ki je predstavljal 20 % vseh neželenih učinkov (11).

1.2. POROČANJE NEŽELENIH UČINKOV

V Sloveniji je vzpostavljen sistem spontanega poročanja, v katerem naj bi sodelovali vsi zdravstveni delavci, neželene učinke pa poročali Nacionalnemu centru za farmakovigilanco (2). Sistem farmakovigilance je proces, v katerem se ugotavlja in reagira na nova spoznanja glede varnosti zdravila med trženjem ali kliničnim preizkušanjem. Je sistem ugotavljanja, zbiranja in vrednotenja neželenih učinkov zdravil in drugih spoznanj o varnosti zdravil in ukrepanju z namenom upravljanja in zmanjševanja tveganja, povezanega z zdravili (2, 12). Udeleženci v sistemu farmakovigilance so Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, nacionalni center za spremljanje neželenih škodljivih učinkov zdravil in medicinskih pripomočkov (Nacionalni center za farmakovigilanco), imetniki dovoljenj za promet z zdravili, proizvajalci, uvozniki in distributerji zdravil, zdravniki, stomatologi, farmacevti in drugo zdravstveno osebje, Evropska agencija za zdravila (EMA), Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) in druge organizacije ter ne nazadnje tudi uporabniki zdravil oziroma bolniki (2). Zdravniki, doktorji dentalne medicine, farmacevti in drugi zdravstveni delavci, ki pri svojem delu ugotovijo kakršnekoli neželene učinke zdravila ali sum nanje, so po zakonu dolžni čim prej, najpozneje pa v petnajstih dneh od ugotovitve, o tem poročati centru za farmakovigilanco. Še posebej morajo biti pozorni in poročati o resnih neželenih učinkih zdravila, kadar je uporaba zdravila povzročila ali se sumi, da je povzročila škodljivo medsebojno delovanje z drugim zdravilom, o nepričakovanih neželenih učinkih zdravila ali o kakršnemkoli sumu na povečanje pogostosti pojavljanja neželenih učinkov zdravila.

Uporabniki zdravil oziroma bolniki, ki ugotovijo kakršnekoli neželene učinke zdravil, lahko o tem poročajo centru za farmakovigilanco sami ali v sodelovanju z izbranim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom poročajo o neželenih učinkih neposredno Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (2).

Spremljanje neželenih učinkov zdravil je ključnega pomena za varnost bolnikov. Zbiranje podatkov o varnosti zdravila, ko je le to že na trgu je zelo pomembno, ne le po prihodu novega zdravila na trg, temveč tudi pri zdravilih, ki so v uporabi že dalj časa. Nekateri neželeni učinki se pojavljajo zelo redko ali pri bolnikih z različnimi polimedikacijami ali komorbidnostmi, teh pa klinične študije ne zajamejo (13); takih naj bi bilo kar 51% (14).

Registracija neželenih učinkov zdravil je podcenjena, saj zdravniki pogosto ne prijavljajo neželenih učinkov zdravil v nacionalni sistem farmakovigilance (11, 15). Farmakovigilančni sistemi temeljijo na spontanem poročanju neželenih učinkov. Pri tem so v večji meri poročani resni, takih je bilo med poročili v letu 2010 kar 75% (18), ter novi neželeni učinki, medtem ko je v večini ostalih primerov znano pod-poročanje v nacionalne farmakovigilančne sisteme. Problem pod-poročanja ni vezan le na Slovenijo, saj o tem poročajo v mnogih študijah (13, 16, 35). Pod-poročanje je problematično v enaki meri v neevropskih državah, kot tudi Združenih državah Amerike, Veliki Britaniji, Franciji in Nemčiji. Nivo pod-poročanja je po podatkih kar 90%. Glavni razlog za pod-poročanje naj bi bilo pomanjkanje časa, kar je zaradi pomanjkanja zdravstvenih delavcev verjetno težava tudi v Sloveniji. Drugi razlogi so predvsem negotovost glede identificiranja in določevanja vzročnosti neželenih učinkov ter prepričanje, da neželenih učinkov, ki so že poznani, čeprav resni, ni potrebno poročati (17).

1.3 VLOGA FARMACEVTA V ZAGOTAVLJANJU VARNE UPORABE ZDRAVIL

Ena pomembnejših vlog, ki naj bi jih magister farmacije opravljal v vseh sodobnih zdravstvenih sistemih, je preprečevanje težav povezanih z zdravili (ang. Drug Related Problems). Neželeni učinki predstavljajo enega ključnih problemov težav povezanih z uporabo zdravil. V letu 2010 je Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke prejela 536 poročil o neželenih učinkih zdravil, pri čemer je bilo poročil s strani farmacevtov le 1% (18). V sodelovanju z drugimi zdravstvenimi delavci bi lahko pomembno vlogo v sistemu poročanja neželenih učinkov igral tudi farmacevt (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Farmacevti v lekarni imajo kljub omejenemu obsegu informacij lahko velik prispevek k varni uporabi zdravil. V prvi vrsti s primernim svetovanjem o uporabi zdravil, s katerim poskušajo doseči, da bolnik jemlje zdravila v skladu z navodili. Zelo pomembno pa je tudi, da posvečajo

pozornost morebitnim neželenim učinkom, še posebej pri bolnikih, ki prejemajo pred kratkim registrirana zdravila, otrocih, nosečnicah, starejših ljudeh in bolnikih s polimedikacijo. Bolniki spontano redko poročajo o neželenih učinkih (33), zato bi bilo smiselno, da bi farmacevti ob svetovanju poskušali tudi pridobiti informacije, ali ima bolnik izkušnje z neželenimi učinki. Farmacevt je bolniku izjemno dostopen, moral bi mu vzbuditi občutek, da je tudi farmacevt tisti, kamor se lahko obrne v primeru težav z zdravili. Zgled so farmacevti na Nizozemskem, ki pomembno prispevajo pri poročanju neželenih učinkov, tako po številu kot tudi kvaliteti poročil (26). Farmacevt sicer ni pristojen za odločitev o spremembi terapije, lahko pa bolniku pomaga, v primeru, da so neželeni učinki povezani z nepravilnim jemanjem zdravil, mu svetuje obisk pri zdravniku ali konzultira zdravnika po telefonu. Dobrodošlo bi bilo aktivnejše sodelovanje med zdravnikom in lekarniškim farmacevtom, saj bi lahko farmacevt s svojimi opažanji in mnenjem pomagal pri nadaljnjem načrtovanju varne in učinkovite terapije. Farmacevt lahko ne le prispeva k poročanju, temveč pomaga poglobiti razumevanje neželenih učinkov. Raziskava je pokazala, da si slovenski starostniki, ki so najbolj izpostavljena skupina uporabnikov zdravil, želijo več informacij prav o neželenih učinkih in možnih medsebojnih delovanjih ter, da te informacije želijo od farmacevta v lekarni (27).

1.4 MedDRA TERMINOLOGIJA

MedDRA (*the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) je klinično validirana medicinska terminologija za kodiranje neželenih učinkov in drugih kliničnih podatkov (indikacij, znakov in simptomov, laboratorijskih preiskav,...) glede na organske sisteme v kliničnih študijah, v postmarketinški fazi in v sistemu farmakovigilance ter omogoča lažjo izmenjavo in analizo podatkov o varnosti zdravil.²⁸ MedDRA v slovenščino še ni bila prevedena, z izjemo organskih sistemov in razredov pogostosti. Uporaba MedDRA terminologije je obvezna pri elektronskem poročanju neželenih učinkov v sistemu farmakovigilance (29).

Preglednica I: MedDRA klasifikacija glede na organske sisteme (30).

Infekcijske in parazitske bolezni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Bolezni imunskega sistema
Bolezni endokrinega sistema
Presnovne in prehranske motnje
Psihiatrične motnje
Bolezni živčevja
Očesne bolezni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Srčne bolezni
Žilne bolezni
Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora
Bolezni prebavil
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Bolezni kože in podkožja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Bolezni sečil
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju
Motnje reprodukcije in dojk
Prirojene in dedne genetske okvare
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Preiskave
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih
Kirurški in drugi medicinski posegi
Socialne okoliščine

Preglednica II: Navedba pojavnosti neželenih učinkov po MedDRA (30).

Zelo pogosti	≥1/10
Pogosti	≥1/100 do <1/10
Občasni	≥1/1.000 do <1/100
Redki	≥1/10.000 do <1/1.000
Zelo redki	<1/10.000
Neznana	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Vsebina SmPC-ja mora biti pripravljena v skladu s smernico 'A Guideline on Summary of Product Characteristics' iz oktobra 2009 in v skladu z zadnjo QRD predlogo (različica 8), kot to zahteva Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Ur. list RS št. 109/2010). V smernici v angleškem jeziku se uporablja »should be«, kar v regulatorni praksi pomeni »treba je«. Enako velja za vsa poglavja SmPC-ja, tudi za poglavje , kjer se navaja neželene učinke po klasifikaciji MedDRA. V primeru, da besedila odstopajo od smernice, je potrebno podati tehtno obrazložitev zakaj je do odstopanja prišlo.

MedDRA je standardizirana definirana terminologija, zato je potrebno termine za kodiranje izbirati iz že obstoječega nabora le-teh in ne uvajati novih. Za pravilno uporabo terminologije

je potrebno upoštevati podrobna navodila, priporoča se, da je uporabnik oseba z medicinskim znanjem. Vedno je potrebno izbrati najbolj specifičen termin (MedDRA Lowest Level Term - LLT), ki čim bolj točno odraža poročano informacijo. V nekaterih primerih je možnosti za izbiro primernih terminov več. Vedno obstaja prva izbira, ki je najustreznejša izbira terminov, ne pomeni pa, da je edina prava, zato uporabnik MedDRA-e ni omejen le na izbiro te možnosti. Mora pa biti določena organizacija konsistentna pri odločitvi, katero izbiro terminov bo za določene primere uporabljala. Za zagotavljanje konsistentnosti mora uporabnik MedDRA-e dokumentirati metode izbora terminov in postopkov zagotavljanja kakovosti kodiranja v skladu z navodili. Preglednica kaže možnosti izbire terminov na dveh primerih.

Preglednica III: Primeri izbiranja terminov po MedDRA.

	Poročilo	Izbran LLT	Prva izbira
1 (definitive diagnose)	<i>Anaphylactic reaction, rash, dyspnea, hypotension, and laryngospasm</i>	<i>Anaphylactic reaction</i>	✓
		<i>Anaphylactic reaction Rash Dyspnea Hypotension Laryngospasm</i>	
2 (provisional diagnose)	<i>Possible myocardial infarction with chest pain, dyspnea, diaphoresis</i>	<i>Myocardial infarction Chest pain Dyspnea Diaphoresis</i>	✓
		<i>Chest pain Dyspnea Diaphoresis</i>	

Vir: MedDRA® TERM SELECTION: POINTS TO CONSIDER. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users. Release 4.2 Based on MedDRA Version 14.1., <http://www.ich.org/products/meddra/meddraptc.html>

1.5 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA POJAV NEŽELENIH UČINKOV

Starost bolnikov

Ugotovljena je bila pomembna povezava med starostjo bolnikov in pojavom neželenih učinkov. Incidenca neželenih učinkov pri starejših bolnikih (nad 60 let) je znatno višja kot pri mlajših bolnikih. Starejši bolniki pogosto trpijo za eno ali več kroničnih bolezni in zato

pogostejše prejemajo kronično terapijo ter jemljejo večje število zdravil hkrati. Tveganje za pojav neželenih učinkov pri starejših je večje tudi zaradi fizioloških sprememb, ki nastanejo kot posledica staranja, in vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Pri starejših so pogosti nespecifični neželeni učinki kot so zmedenost, zaprtje in hipotenzija. Vzrok zanje so običajno antihipertenzivi, diuretiki, hipnotiki, nesteroidna protivnetna zdravila, psihotropiki in digoksin (69).

Spol bolnikov

Spol je eden izmed dejavnikov, ki vplivajo na pojav neželenih učinkov. Ženske naj bi imele 1,5- do 1,7-krat večje tveganje za razvoj neželenih učinkov kot moški. Vzroki za to niso popolnoma znani, lahko pa bi bil vzrok v spolno pogojenih razlikah v farmakokinetiki ter imunoloških in hormonskih dejavnikih (69).

Polifarmakoterapija

Zdravljenje z več zdravili hkrati je lahko zelo učinkovito, vendar ima tudi slabe strani. Terapija z večjim številom zdravil je povezana z večjo pojavnostjo neželenih učinkov in večjo verjetnostjo medsebojnih interakcij zdravil. Rezultati študij kažejo, da bolniki z neželenimi učinki prejemajo bistveno več zdravil kot tisti, pri katerih se neželeni učinki ne pojavijo (31, 32).

Sočasna obolenja

Bolniki z več sočasnimi boleznimi so dovzetnejši za pojav neželenih učinkov, saj v povprečju prejemajo več zdravil in lahko imajo zaradi bolezni okvarjeno ledvično ali jetrno funkcijo, kar vodi v zmanjšan obseg metabolizma zdravila in večje tveganje za pojav neželenih učinkov (69).

Genetske variacije

Genetske variacije v genih za encime, ki metabolizirajo zdravila, ter za receptorje in prenašalce, na katere se vežejo učinkovine, vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko in so zato povezane z individualno variabilnostjo učinkovitosti in varnosti zdravil. Primer je polimorfizem citokromov P450 v jetrih, ki ima velik vpliv na metabolizem nekaterih učinkovin, in posledično na učinkovitost ter tveganje za pojav neželenih učinkov določenih zdravil (69).

1.6 NEŽELENI UČINKI ANTIHIPERTENZIVOV

V Sloveniji je bilo v letu 2010 predpisanih več kot 3 milijone receptov za zdravila za nižanje krvnega tlaka, neželeni učinki pa se pri teh zdravilih pogosto pojavljajo. V presečni raziskavi iz leta 1999 je neželene učinke antihipertenzivov spontano navajalo 22,2% bolnikov. Če so bili bolniki posebej vprašani o neželenih učinkih, so jih ugotovili pri 31%, če so jim prebrali seznam neželenih učinkov, pa pri 63% bolnikov. Pri 21% bolnikov je bila zaradi neželenih učinkov potrebna sprememba terapije (33). Podobne rezultate dajejo tudi tuje raziskave (34). Primerjava spontanega poročanja, splošnega povpraševanja in specifičnega izpraševanja kaže, da je število neželenih učinkov, ugotovljenih s spontanim poročanjem močno podcenjeno (5, 8, 34, 35). Zdravniki največkrat poročajo le o resnih neželenih učinkih, vendar pa so pomembni tudi manj resni neželeni učinki, saj vplivajo na komplanco (33).

Neželeni učinki so pogosto odvisni od odmerka, vendar pa veliko zdravil za zdravljenje hipertenzije povzroča neželene učinke že v terapevtskih odmerkih. Kljub temu, da zdravniki pogosto dojemajo manj resne neželene učinke kot so vrtočlavlca, glavobol, zaprtje, utrujenost, zaspanost ali težave pri spolnosti kot manj pomembne, ti lahko močno posegajo v bolnikovo kvaliteto življenja in so zato bolnikom večkrat nesprejemljivi (36). Neželeni učinki pri zdravilih za zdravljenje hipertenzije so najpogostejši vzrok slabega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju (37) in zato pomemben razlog za slab nadzor arterijske hipertenzije (38). Farmakološke skupine zdravil za nižanje krvnega tlaka se precej razlikujejo tako po pogostosti kot po specifičnosti neželenih učinkov. Praviloma so novejša zdravila ob enaki učinkovitosti nekoliko bolj varna (37).

1.6.1 Neželeni učinki zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Zaviralci angiotenzinske konvertaze kot tudi blokatorji angiotenzinskih receptorjev povzročijo manj neželenih učinkov v primerjavi s klasičnimi zdravili (diuretiki, blokatorji receptorjev beta), razen kašlja, ki je značilen predvsem za prvo skupino. Kvaliteta življenja je pri jemanju obeh skupin zdravil boljša v primerjavi z drugimi ob sicer primerljivih rezultatih glede končnega izida bolezni (38).

Neželeni učinki zaviralcev angiotenzinske konvertaze

Zaviralci angiotenzinske konvertaze, kot so kaptopril, ramipril, perindopril, enalapril, trandolapril in lizinopril, delujejo kot kompetitivni inhibitorji angiotenzinske konvertaze

(ACE), ki ob vezavi na ACE zavrejo pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II. Zaviralci angiotenzinske konvertaze prehodno, zaradi manjše plazemske koncentracije angiotenzina II, zavrejo sekrecijo aldosterona, vazopresina in simpatično aktivnost (50).

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so varni, bolniki, posebno starejši, pa jih dobro prenašajo. Po profilu in pogostosti neželenih učinkov so si med seboj precej podobni.

Neželeni učinki se delijo na tiste, ki so posledica farmakoloških lastnosti in kemične strukture. Farmakološke lastnosti povzročajo kašelj, angioedem, bronhospazem, pretirano znižanje krvnega tlaka, hipotenzijo prvega odmerka, hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic in hipoglikemijo; kemijska struktura pa motnje okusa, izpuščaj in levkopenijo. Zelo redko opisujejo tudi pankreatitis, holestazno zlatenico in druge gastroenterološke motnje. Redke so motnje centralnega živčnega sistema. Nespecifični neželeni učinki, ki se pojavljajo tudi pri drugih zdravilih za zdravljenje hipertenzije, so glavobol, omotica, utrujenost, driska in slabost (38).

Najpomembnejša neželena učinka, ki ju povzročajo zaviralci angiotenzinske konvertaze sta kašelj in angioedem (38). Kašelj se pojavlja pri 5–35% bolnikov (39), ki prejemajo zaviralce angiotenzinske konvertaze, pogosteje pri ženskah (40). Razvije se zaradi kopičenja bradikina in substance P v zgornjem delu dihalnega trakta ali pljučih, kot posledica zavrtja angiotenzinske konvertaze, ki ti substanci sicer razgrajuje (39). Po podobnem mehanizmu nastaja angioedem, ki se pojavlja pri 0,1–0,2% bolnikov, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, in predstavlja resen neželeni učinek, ki je lahko potencialno življenjsko ogrožajoč. Incidenca angioedema je po obstoječih podatkih nizka, vendar pa je dejanska pogostnost lahko precej višja, saj se angioedema zaradi poznega nastopa, ob praviloma dolgi antihipertenzivni terapiji, večkrat ne prepozna (41). Pomembni neželeni učinki, neposredno povezani z blokado angiotenzinske konvertaze, so tudi hipotenzija prvega odmerka, poslabšanje delovanja ledvic in hiperkaliemija (42). Slednja se pojavi pri približno 10% bolnikov v obdobju enega leta od uvedbe zaviralca angiotenzinske konvertaze (43).

Neželeni učinki antagonistov angiotenzinskih receptorjev

Antagonisti angiotenzinskih receptorjev, kot so losartan, valsartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan, blokirajo AT1 receptorje in s tem vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot. Antagonisti angiotenzinskih receptorjev ne zavirajo ACE, encima, ki razgrajuje bradikinin (38). Posledično, za razliko od zaviralcev

angiotenzinske konvertaze, ne potencirajo z bradikininom povezanih neželenih učinkov, kot je kašelj. Kontrolirane raziskave varnosti antagonistov angiotenzinskih receptorjev kažejo, da jih bolniki dobro prenašajo in imajo profil neželenih učinkov primerljiv placebo (44). Veljajo za varnejša zdravila od zaviralcev ACE (45) in drugih skupin antihipertenzivov (46). V kliničnih študijah in postmarketinških raziskavah so najpogosteje poročali o nespecifičnih neželenih učinkih, in sicer vrtoglavici, pa tudi glavobolu, slabosti ter utrujenosti in zaspanosti (44, 46, 47, 48).

Kašelj se pri terapiji z blokatorji angiotenzinskih receptorjev pojavlja zelo redko (45, 49), saj z zaviralci ACE delijo pozitivne hemodinamske učinke zaviranja RAAS, a ne inhibirajo direktne aktivnosti ACE ali razgradnje bradikinina. Tudi angioedem se v primerjavi z zaviralci ACE pojavlja manj pogosto (38). Ob dolgotrajnem zdravljenju podobno kot zaviralci ACE zvišajo vrednosti kalija, kar je povezano s prehodnim znižanjem plazemske koncentracije aldosterona. Tveganje za razvoj hiperkaliemije je večje pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic, diabetesom ali pri tistih, ki jemljejo diuretike, ki varčujejo s kalijem ali pripravke s kalijem (44). Za razliko od zaviralcev ACE je pri antagonistih angiotenzinskih receptorjev hipotenzije prvega odmerka manj in se pojavlja le v 0,5% (38).

Zelo redki so primeri z losartanom povišanih koncentracij jetrnih transaminaz. Pogosteje so poročali o vplivu tasosartana na plazemske koncentracije jetrnih encimov, kar je vodilo celo v umik zdravila. Ni popolnoma jasno, ali gre pri zvišanju transaminaz za specifičen učinek tasosartana, ali se ta učinek pojavlja pri vseh zdravilih tega razreda (44).

V zadnjih letih so blokatorje angiotenzinskih receptorjev povezovali s povečanim tveganjem za miokardni infarkt in raka. Rezultati meta analiz ne dajejo enotnih rezultatov, vendar pa večji kontrolirani poskusi niso pokazali povezave med blokatorji angiotenzinskih receptorjev in povečanim tveganjem za nastanek raka ali miokardnega infarkta (45).

Neželeni učinki direktnih zaviralcev renina

Aliskiren je edini registrirani direktni zaviralec renina za peroralno uporabo v Sloveniji. Deluje tako na renin kot na prorenin z vezavo na katalitsko aktivno mesto in s tem na zmanjšanje nastajanja angiotenzina I. Z uporabo aliskirena pride do zmanjšanja plazemske aktivnosti renina, kar posledično privede do zmanjšanja vseh drugih aktivnih elementov RAAS (50). Bolniki ga dobro prenašajo, najpogostejši neželeni učinki, ki so primerljivi s

placebom, pa so utrujenost, glavobol, vrtoglavica, nazofaringitis, bolečine v hrbtu in driska. Uporaba aliskirena je prepovedana med nosečnostjo in ni priporočljiva pri bolnikih z jetrno cirozo, saj se v glavnem izloča preko hepatobiliarne poti (45, 50).

1.6.2 Neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov

Zaviralci kalcijevih kanalčkov zavirajo vstop kalcija skozi celične membrane gladkih mišic žil in srca prek kalcijevih kanalčkov tipa L, kar zmanjša tonus gladkih mišic žil. Antihipertenzivno delovanje temelji na neposrednem sproščujočem učinku na arterije, vključno s tistimi, ki prehranjujejo srčno mišico, in na arteriole, kar zmanjša skupni periferni upor (51). So heterogena antihipertenzivna skupina zdravil in jih glede na glavne fiziološke učinke delimo na dihidropiridine, ki imajo predvsem učinek na gladke mišice žil, ter verapamil in diltiazem, ki vplivata tudi na krčljivost in prevodnost srčne mišice. Dihidropiridini so selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile. So močni vazodilatatorji in imajo malo vpliva na krčljivost in prevodnost miokarda. Lahko jih delimo glede na razpolovni čas in vpliv na srčno krčljivost:

- kratkodelujoči: nifedipin,
- dolgodelujoči z majhnim zaviralnim vplivom: felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin in nisoldipin,
- dolgodelujoča brez zaviralnega učinka na miokard: amlodipin in lacidipin

Verapamil, derivat fenilalkilamina, in diltiazem, derivat benzotiazepina, sta selektivna zaviralca kalcijevih kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca. Sta manj učinkovita vazodilatatorja, vendar imata v primerjavi z dihidropiridini večji zaviralni učinek na prevodnost in krčljivost miokarda (38).

Večina neželenih učinkov zaviralcev kalcijevih kanalčkov je posledica glavnega farmakološkega delovanja (54). Najpogostejši neželeni učinki so zaradi vazodilatatornih učinkov glavobol, omotičnost, palpitacije, rdečica obraza in periferni edemi (52) pri 10-20% bolnikov (38). Najverjetneje je otekanje posledica vazodilatacije, s porastom tlaka v kapilarnem delu krvnega obtoka in povečano permeabilnostjo kapilar, kar vodi v prerazporeditev tekočine iz žilja v intersticijski prostor (53). Periferni edemi so manj pogosti pri verapamilu. Poglavitni neželeni učinek verapamila je zaprtje, ki se pojavlja pri približno 25% bolnikov (38). Verjetno je posledica učinka na kalcijeve kanalčke v gladkih mišicah prebavil (54). Redkejši neželeni učinki zdravljenja z dihidropiridini so ginekomastija,

bolečine v očeh, verjetno zaradi vazodilatacije (38) in hiperplazija dlesni (55). Lahko povzročajo izpuščaje (56). Nastanek impotence pri njihovem jemanju je redek (38).

Kratko delujoči zaviralci kalcijevih kanalčkov povzročajo nekatere resne neželene učinke. Med drugim lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne zaplete in zvečajo umrljivost po srčnem infarktu (57). Sredi devetdesetih let je bilo objavljenih več raziskav o resnih neželenih učinkih kratko delujočih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki so jih povezovala s povečanim tveganjem za nastanek raka ali miokardnega infarkta (58, 59, 60). Te raziskave so bile opazovalne, nerandomizirane študije, kasnejše, večje randomizirane prospektivne študije pa so pokazale, da kratkodelujoči zaviralci takih učinkov nimajo (61, 62). Za varne veljajo predvsem novejši, dolgodelujoči zaviralci kalcijevih kanalčkov kot sta amlodipin in felodipin (63).

1.6.3 Neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, kot so prazosin, terazosin in doksazosin, zasedejo postsinaptične receptorje α -1 in tako zavirajo vazokonstriktorno delovanje kateholaminov. Sistemski učinek na obtočila je zmanjšanje perifernega žilnega upora in posledično krvnega tlaka brez pomembne tahikardije, z ohranjenim minutnim volumnom srca in nezmanjšano toleranco za napor (64).

Klinično najpomembnejša neželena učinka selektivnih antagonistov alfa sta ortostatska hipotenzija in hipotenzija prvega odmerka. Incidenca ortostatske sinkope ni jasna, podatki omenjajo 2 %, pa do 20 % pri blažjih oblikah. Verjetno je v veliki meri odvisna od načina titriranja zdravila in drugih dejavnikov, ki povečajo nagnjenost k ortostatizmu npr. starosti, sladkorne bolezni, hipovolemije in nekaterih bolezni živčevja. Hipotenzija prvega odmerka je najbolj značilna za prazosin, vendar se pojavlja pretežno pri hipovolemičnih bolnikih ali pri večjem odmerku zdravila. Zaradi vazodilatacije izraženi neželeni učinki, kot so vrtoglavica, presinkopa in sinkopa, so lahko nevarni, posebej pri starejših bolnikih. Drugi neželeni učinki so nespecifični; glavobol, šibkost, zaspanost, palpitacije, tahikardija, periferni edemi, zamašen nos, siljenje na bruhanje, z incidenco navadno pod 10 % (64, 65, 66).

Doksazosin povezujejo s povečevanjem teže, nevrohormonalnimi spremembami in zadrževanjem tekočin. Zadrževanje tekočine, posledica česar je povečanje volumna plazme, intersticijske tekočine in ekstracelularne tekočine, bi lahko bilo razlog za rezultate raziskave

ALLHAT, v kateri so primerjali doksazosin z diuretikom, in morali doksazosin predčasno ukiniti zaradi dvakrat več primerov srčne odpovedi v primerjavi z diuretikom (67).

1.6.4 Neželeni učinki antiadrenergikov z osrednjim delovanjem

Klasična centralno delujoča zdravila, kot sta metildopa in klonidin, so agonisti α_2 adrenergičnih receptorjev v možganskem deblu, novejši moksonidin pa je agonist imidazolinskih receptorjev, ki v manjši meri stimulira tudi α_2 adrenergične receptorje. Stimulacija teh receptorjev inhibira periferno simpatično aktivnost, kar povzroči vazodilatacijo žil in znižanje krvnega tlaka. Stimulacija α_2 adrenergičnih receptorjev je hkrati vzrok več neželenim učinkom; sedacije, utrujenosti, omotičnosti, suhih ust, edemov in impotence. Ti neželeni učinki sicer niso nevarni, so pa za bolnike neprijetni, zato pomembno zmanjšajo njihovo zavzetost za zdravljenje (38, 71).

Metildopa povzroča poleg splošnih neželenih učinkov, ki so posledica stimulacije α_2 adrenergičnih receptorjev, tudi nekatere druge. Zaradi vpliva na biogene amine v možganih se pojavljata zaspanost in depresija. Lahko se pojavljajo tudi preobčutljivostne reakcije, vključno s hepatitisom in hemolitično anemijo. Občasno se zaradi metildope lahko razvije hepatitis z vročino, eozinofilijo in povišanimi transaminazami, ki izgine ob ukinitvi zdravila. Lahko povzroča tudi gripi podobne simptome s pridruženo visoko telesno temperaturo (68).

Metildopa se danes zaradi neželenih učinkov redko predpisuje, se pa še vedno uporablja za zdravljenje hipertenzije v nosečnosti (69, 71).

Klonidin lahko zavre funkcijo sinusnega in atrioventrikularnega vozla, kar včasih povzroči resno bradikardijo. Nenadna prekinitev zdravljenja s klonidinom lahko, zaradi hiperaktivacije simpatika, povzroči odtegnitveni fenomen. Ob uporabi transdermalne oblike klonidina se pri 15-20% bolnikov pojavljajo kožne spremembe kot so pruritus, eritem, hiperpigmentacija ali depigmentacija, alergijski dermatitis, luščenje kože, mehurji, lezije in zatrdline na koži (68).

Moksonidin se od drugih simpatolitičnih antihipertenzivov razlikuje po tem, da ima v primerjavi z afiniteto za imidazolinske receptorje majhno afiniteto za adrenoreceptorje α_2 in ima iz tega razloga boljši profil neželenih učinkov v primerjavi s starejšimi centralno delujočimi zdravili (70). Sedacija in suhost ust se pri moksonidinu pojavljata pri manj kot 10% bolnikov, nepričakovani in idiosinkratski neželeni učinki pa so zelo redki (71).

Rezerpin je periferni in centralno delujoči simpatolitik. Zdravljenje z njim lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo. Zaradi centralnega delovanja povzroča enake neželene učinke kot drugi centralno delujoči simpatolitiki, poleg teh pa je lahko vzrok depresije. Zaradi povečanja izločanja kisline v želodcu, poveča tveganje za nastanek ulkusne bolezni. Lahko je tudi vzrok zagona ulceroznega kolitisa. Podobno kot metildopa se tudi klonidin in rezerpin zaradi neželenih učinkov zelo redko uporabljata v moderni terapiji hipertenzije (38, 68).

1.6.5 Neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev beta

Antagonisti blokirajo adrenergične receptorje in tako preprečijo njihov fiziološki učinek v organizmu. Najpomembnejši učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta se kaže na kardiovaskularnem sistemu in gladkih mišicah bronhijev. Lahko so selektivni ali ne, nekateri so tudi delni agonisti receptorjev β . Mednje prištevamo:

- propranolol, sotalol in oksprenolol, neselektivne med β_1 in β_2 receptorji,
- atenolol, bisoprolol, esmolol, nebivolol in metoprolol, selektivne za β_1 receptorje,
- alprenolol, pindolol in oksprenolol, neselektivne z delnim agonističnim delovanjem (54).

Pri hipertenzivnih bolnikih antagonisti adrenergičnih receptorjev β povzročajo znižanje tlaka. Mehanizem je zapleten in je verjetno posledica zmanjšanja srčne frekvence in minutnega volumna srca, manjše občutljivosti baroreceptorjev na presorske dražljaje, zmanjšanje sproščanja renina iz jukstaglomerulnih celic ledvic, zvečane koncentracije vazodilatornih prostaglandinov in neposrednega učinka na centralni živčni sistem (38, 54). Selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev β učinkoviteje znižajo krvni tlak kot neselektivni in povzročajo manj neželenih učinkov. Glavni neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev β so posledica blokiranja β receptorjev.

Zoženje dihalnih poti, povzročeno z blokado β receptorjev, pri ljudeh brez pljučnih bolezni nima večjega pomena. Pri pacientih z astmo pa lahko neselektivni antagonisti adrenoceptorjev β (kot je propranolol) povzročijo življenjsko ogrožajočo bronhokonstrikcijo. Tveganje je manjše pri β_1 -selektivnih antagonistih, vendar pa nobeno od zdravil ni selektivno v tolikšni meri, da ne bi predstavljalo nevarnosti za bolnike z astmo ali obstruktivnimi kroničnimi pljučnimi boleznimi (kronični bronhitis, emfizem) (54). Zaradi antagonističnega delovanja na β_2 receptorjih lahko pride tudi do poslabšanja intermitentne klavdikacije (69).

Pri boleznih srca aktivnost simpatika zagotavlja zadosten minutni volumen srca. Blokada adrenergičnih receptorjev β lahko pri bolnikih s srčnimi boleznimi povzroči srčno odpoved. Srčni blok II. ali III. stopnje, ki se lahko pojavi po uvedbi zdravljenja z antagonisti

adrenergičnih receptorjev β , je sicer zelo redek. Dokaj pogosto se pojavlja asimptomatska bradikardija. Bolniki, ki razvijejo izrazito bradikardijo, včasih bolje prenašajo zdravila z delnim agonističnim delovanjem, kot je pindolol (38, 54, 69).

Utrujenost in letargija, najpogostejša neželena učinka zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev β , sta posledica zmanjšane minutnega volumna srca, centralnega delovanja in zmanjšane prekrvavljenosti skeletnih mišic med gibanjem (69, 72). Mrzle okončine, ki so posledica refleksne vazokonstrikcije zaradi znižanja minutnega volumna srca, so pogost problem. Zelo pogosto se pojavlja tudi Raynaudov fenomen. Težave so manj izrazite pri selektivnih antagonistih adrenergičnih receptorjev β_1 , ker ne blokirajo vazodilatatornih β_2 receptorjev in z njimi povezane vazodilatacije žilja kože (69, 73).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev β imajo pomembne metabolične učinke, ki so izrazitejši pri neselektivnih antagonistih:

- povečajo koncentracijo trigliceridov in znižajo HDL holesterol,
 - povišajo krvni sladkor na tešče, HbA1c in inzulinsko odpornost,
 - podaljšajo z inzulinom povzročeno hipoglikemijo in prikrijejo znake hipoglikemije.
- Občasno se med zdravljenjem pojavijo prebavne motnje, npr. dispepsija, slabost, driska ali zaprtje in jetrna okvara. Telesna teža se lahko poveča za 1 do 2 kg (38).

Eretilna disfunkcija je pri moških, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev β , pogosta. Pojavlja se pri približno 22% bolnikov. Vzrok neželenemu učinku je lahko periferna vazodilatacija in ojačanje α -adrenergične aktivnosti v moškem spolnem organu, del pa lahko prispeva tudi zmanjšanje libida zaradi učinkov v centralnem živčnem sistemu (72).

Antagonisti receptorjev β povzročajo tudi druge neželene učinke, ki niso posledica blokade receptorjev β , temveč centralnega delovanja v možganih. Primer so nočne more, žive sanje in motnje koncentracije, ki se pojavljajo predvsem pri lipidotopnih učinkovinah, kot je propranolol, saj zlahka prehajajo krvno-možgansko bariero (54).

1.6.6 Neželeni učinki diuretikov

Diuretiki imajo zelo pomembno vlogo pri zdravljenju arterijske hipertenzije. Znižanje krvnega tlaka je sprva posledica zmanjšanja volumna izvencelične tekočine zaradi povečanega izločanja NaCl in vode z urinom. Zaradi aktivacije kompenzatornih mehanizmov, zlasti RAAS, ta učinek po kakšnem tednu izzveni. Krvni tlak ostane znižan zaradi zmanjšanja

perifernega upora, ki je najverjetneje posledica različnih, še ne povsem pojasnjenih mehanizmov (38). Glede na mesto delovanja v nefronu diuretike delimo na:

- inhibitorje karbonske anhidraze, ki delujejo v proksimalnem tubulu (acetazolamid)
- diuretike zanke, ki delujejo v ascendentnem delu Henlejeve zanke (furosemid, torasemid, bumetanid)
- tiazide in tiazidom podobne diuretike, ki delujejo v distalnem zavitem tubulu (hidroklorotiazid, klortalidon, metolazon in indapamid)
- diuretike, ki zadržujejo kalij, ti delujejo v zbiralnem duktusu (spironolakton, triamteren in amilorid) (38).

Večina neželenih učinkov je posledica diuretične aktivnosti ter je odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja in se pri ekvivalentnih odmerkih različnih diuretikov pojavljajo enako pogosto in v enaki meri. Diuretiki lahko povzročijo številne elektrolitne in metabolne motnje. Največji antihipertenzivni učinek večinoma dosežejo že zelo nizki odmerki. Višanje odmerkov močno poveča tveganje za motnje, ob tem pa ne povzroča dodatnega nižanja krvnega tlaka (38, 69)

Neželeni učinki diuretikov zanke

Diuretiki zanke so najmočnejši med diuretiki. Zavirajo simport $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ v epitelijskih celicah debelega dela ascendentnega kraka Henlejeve zanke in povzročijo, da kloridni, natrijevi, kalijevi in vodikovi ioni ostanejo v svetlini in se odstranijo z urinom. To ima za posledico hiponatriemijo, hipokloremijo, hipokaliemijo in alkalozo. Nekateri neželeni učinki diuretikov zanke, povezani z njihovim delovanjem na ledvica, so pogosti. Hipokaliemija je odvisna od odmerka, tveganje je največje, kadar se uporabljajo veliki odmerki in ima bolnik oslABLJENO srce. Je hkrati povod za nekatere druge neželene učinke, kot sta ventrikularna tahikardija ali glukozna intoleranca. Pogosti neželeni učinki furosemida so še hipovolemija, hiperurikemija, ker se furosemid v proksimalnem tubulu izloča preko istega prenašalnega sistema, ki posreduje pri izločanju sečnine, hipomagneziemija in hipokalcemija ter metabolna alkaloz, ki nastane zaradi povečanega izločanja vodikovih ionov. Ob hipovolemiji se lahko pojavi še azotemija (zadrževanje sečnine v krvi). Pri nekaterih bolnikih so opazili hiperglikemijo in spremembe v koncentraciji lipidov v plazmi ter od odmerka odvisno reverzibilno ali ireverzibilno ototoksičnost, ki nastane kot posledica elektrolitskih motenj v endolimfi. Neželeni učinki, ki niso povezani z diuretičnim učinkom, so redki. Pojavljajo se

slabost in alergijske reakcije, slednje so pogostejše pri učinkovinah s sulfonamidno strukturo (54, 74,75,76).

Neželeni učinki tiazidnih diuretikov

Tiazidni diuretiki se vežejo na simporter Na^+/Cl^- in inhibirajo njegovo delovanje. S tem zavrejo reabsorpcijo Na^+ in Cl^- ionov v distalnem tubulu. Pri zdravljenju hipertenzije je začetni padec krvnega tlaka posledica manjše prostornine krvi kot posledica povečane diureze, v naslednji fazi pa prevladuje neposredni učinek na žilno steno (vazodilatacija).

Neželeni učinki so relativno redki, glavni so hipokaliemija, metabolna alkaloz, hipomagneziemija in hiperurikemija. Njihova uporaba lahko vodi v hiponatriemijo, ki lahko povzroči trajne nevrološke poškodbe. Med neželene učinke spada še hiperglikemija zaradi povečane neodzivnosti na inzulin, ki lahko poslabša diabetes mellitus, zvišana koncentracija trigliceridov in holesterola v plazmi ob dolgotrajni uporabi, impotenca, ki po prenehanju jemanja zdravila izgine, in občasno alergične reakcije, kot so izpuščaji, krvne diskrazije, pankreatitis ali akutni pljučni edem. Pri bolnikih z okvaro jeter lahko uporaba tiazidnih diuretikov privede do encefalopatije. Indapamidu pripisujejo najmanj neželenih učinkov. (54, 74, 76).

Neželeni učinki diuretikov, ki varčujejo s kalijem

Neželeni učinki amilorida in triamterena

Amilorid in triamteren inhibirata Na^+/H^+ izmenjevalni sistem, ki posreduje pri reabsorpciji natrija v distalnih tubulih in zbiralcih. Posledica inhibicije tega sistema je zaviranje reabsorpcije Na^+ in manjše izločanje K. Prednost uporabe te skupine diuretikov je v tem, da pride do izgube natrija, magnezij in kalij pa se zadržujeta v telesu; delovanje ni odvisno od aktivnosti aldosterona. Glavni neželen učinek je hiperkaliemija, ki je povezana s farmakološkim delovanjem, in je lahko nevarna. Lahko se pojavijo tudi metabolična acidoza in kožni izpuščaji. Redke so prebavne motnje (54, 74).

Neželeni učinki spironolaktona

Spironolakton se v distalnem tubulu veže na znotrajcelične receptorje za aldosteron in deluje kot antagonist teh receptorjev. Rezultat je inhibicija učinkov aldosterona. Pri uporabi spironolaktona so pogoste različne prebavne motnje, poročali so tudi o želodčnih razjedah. Poleg hiperkaliemije, ki pogosteje nastane pri bolnikih z ledvično okvaro, in pri bolnikih, ki

prejemajo zaviralce angiotenzinske konvertaze ali nefrotoksična zdravila, je možna tudi metabolna acidoza. Antitestosteronski učinki na steroidnih receptorjih lahko privedejo do ginekomastije, motenj menstruacije in atrofije testisov (54, 74).

1.7 KONCEPT Z DOKAZI PODPRTE FARMACIJE

Osnove za uporabo izsledkov raziskav v klinični praksi najdemo predvsem v velikem razvoju kliničnih raziskav. Do leta 1960 so bile randomizirane klinične študije redke, danes pa nova zdravila ne morejo vstopiti v klinično prakso, če njihova učinkovitost in varnost nista prej potrjeni s kliničnimi študijami. Z razvojem medicinskih znanosti se odločanje, ki temelji zgolj na kliničnih izkušnjah in mnenjih, umika bolj na znanstvenih izsledkih temelječemu pristopu (77). Brez vključevanja trenutnih najboljših dokazov v klinično prakso, ta lahko hitro zastara in tvega, da izid obravnave bolnikov ni optimalen (78). Koncept prenosa izsledkov iz strokovne literature v prakso se iz medicine širi tudi na področje farmacije in drugih strok. Znanstveno utemeljeno farmacijo tako lahko opišemo kot farmacevtsko dejavnost, pri kateri se farmacevt odloča na podlagi najboljših trenutnih dokazov, svojega lastnega strokovnega znanja in izkušenj ter pri tem upošteva potrebe in želje bolnika. Uporaba znanstveno utemeljene farmacije farmacevtu pomaga pri uspešnem reševanju vprašanj, ki se pojavljajo pri njegovem delu in mu omogoča, da zdravniku pomaga najti za bolnika najustreznejše zdravilo ali stroškovno učinkovitejšo alternativo (79).

1.7.1 Aplikativno raziskovalna mreža Fakultete za farmacijo (ARM-FFA)

ARM-FFA je mreža v okviru katere Fakulteta za farmacijo izvaja projekte v sodelovanju s farmacevti, ki delujejo v zdravstvu. Osnova projektov so aplikativne raziskave, katerih namen je t.i. znanstveno podprta lekarniška dejavnost ter z dokazi podprta farmacija. Cilj je kakovostna nadgradnja zdravstvene dejavnosti na podlagi informacij, ki bodo pridobljene iz raziskav. Fokus projektov sta predvsem optimizacija in racionalizacija zdravljenja z zdravili.

Ob formiranju mreže se projekti usmerjajo predvsem na varnostne vidike uporabe zdravil. En izmed projektov v sklopu ARM-FFA je tudi raziskava pojavnosti antihipertenzivov.

2 NAMEN

Z diplomsko nalogo želimo oceniti pojavnost neželenih učinkov zdravil za zdravljenje hipertenzije v Sloveniji. Za ta namen bomo na podlagi podatkov o številu oseb, ki prejemajo zdravila za zdravljenje hipertenzije, in podatkov o pojavnosti neželenih učinkov v informacijah o zdravilih (SmPC) izračunali verjetnost za pojav neželenih učinkov. Pojavnost neželenih učinkov bomo poskušali oceniti tudi v praksi. V lekarnah bomo izvedli raziskavo, katere primarni namen bo ugotoviti pojavnost na podlagi simptomov, ki se pri bolnikih pojavljajo ob jemanju zdravil za zdravljenje hipertenzije, in jih lahko ob sodelovanju bolnika obravnava farmacevt. Hkrati predstavlja raziskava poskus aktivnejše vključitve lekarniškega farmacevta v detekcijo, obravnavo in poročanje neželenih učinkov zdravil ter prvi korak k vzpostavitvi Aplikativno raziskovalne mreže magistrov farmacije v lekarnah v sodelovanju s Fakulteto za farmacijo, ki bi predstavljala strukturno podporo znanstveno podprti lekarniški dejavnosti.

3 METODE DELA

Želeli smo ugotoviti, kako pogosti so neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije v Sloveniji. To smo tako izračunali na podlagi števila oseb, ki prejema zdravila za zdravljenje hipertenzije, kot tudi v pilotni študiji poskušali določiti pojavnost neželenih učinkov v praksi. Za ta namen smo naredili obsežen nabor neželenih učinkov, ki smo jih povzeli po SmPC-jih zdravil za zdravljenje hipertenzije. Teoretično pojavnost smo izračunali na podlagi števila oseb in pogostosti neželenih učinkov, kot so opredeljeni v SmPC-jih. Za namen ugotavljanja neželenih učinkov v praksi pa smo razvili vprašalnik, s pomočjo katerega so v pilotni študiji farmacevti v lekarnah ob izdaji zdravil za zdravljenje hipertenzije poskušali detektirati neželene učinke pri bolnikih.

3.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SmPC

S spletne strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, smo povzeli podatke o porabi zdravil v Sloveniji v letih 2001-2009. Na ta način smo ugotovili, katera zdravila se v Sloveniji predpisujejo. Iz pridobljenih podatkov smo selekcionirali vsa zdravila, katerih učinkovine ali kombinacije učinkovin se uvrščajo po ATC klasifikaciji v skupine C02, C03, C07, C08 in C09, kar je prikazano v preglednici.

Preglednica IV: ATC skupine, vključene v analizo.

ATC skupina	Učinkovine in njihove kombinacije
C02 Antihipertenzivi	<i>Metildopa</i> <i>Klonidin</i> <i>Moksonidin</i> <i>Doksazosin</i> <i>Prazosin</i> <i>Urapidil</i> <i>Minoksidil</i> <i>Bosentan</i> <i>Reserpin, dihidroergokristin in klopamid</i> <i>Metildopa, hidroklorotiazid in amiloridjev klorid</i>
C03 Diuretiki	<i>Indapamid</i> <i>Klortalidon</i> <i>Ksipamid</i> <i>Furosemid</i> <i>Torasemid</i> <i>Spironolakton</i> <i>Eplerenon</i> <i>Hidroklorotiazid in amilorid</i> <i>Hidroklorotiazid in triamteren</i>
C07 Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	<i>Propranolol</i> <i>Oksprenolol</i> <i>Sotalol</i> <i>Atenolol</i> <i>Bisoprolol</i>

	<i>Celiprolol</i> Metoprolol Nebivolol Karvedilol Bisoprolol+hidroklortiazid Pindolol+klopamid
C08 Zaviralci kalcijevih kanalčkov	Amlodipin <i>Isradipin</i> <i>Nikardipin</i> Lacidipin Lerkanidipin Nifedipin Nimodipin Nitredipin <i>Mibefradil</i> Verapamil Diltiazem
C09 Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem	Cilazapril Enalapril Fozinopril Kaptopril Lizinopril Perindopril Ramipril Trandolapril Zofenopril Enalapril in hidroklortiazid Lizinopril in hidroklortiazid Ramipril in hidroklortiazid Fozinopril in hidroklortiazid Perindopril in indapamid Perindopril in amlodipin Trandolapril in verapamil Irbesartan Kandesartan Losartan Telmisartan Valsartan Losartan in hidroklortiazid Valsartan in hidroklortiazid Irbesartan in hidroklortiazid Kandesartan in hidroklortiazid Telmisartan in hidroklortiazid Valsartan in amlodipin Aliskiren

Opomba: SmPC-ji učinkovin, zapisanih *ležeče*, niso bili dosegljivi v Bazi podatkov o zdravilih oziroma na straneh EMA-e, zato njihovi neželeni učinki niso bili vključeni v nabor.

V Bazi podatkov o zdravilih ali na straneh Evropske agencije za zdravila (EMA) smo poiskali povzetke glavnih značilnosti zdravil (SmPC-je), ki so ustrezali izbranim ATC skupinam. Izjema so zdravila, katerih SmPC-ji niso bili dosegljivi. V SmPC-jih smo se osredotočili na poglavje 4.8 *Neželeni učinki*. Te smo pregledali, jih primerjali med seboj in ocenili, ali so neželeni učinki navedeni v skladu z MedDRA.

3.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI

Iz SmPC-jev smo povzeli vse navedene neželene učinke in njihovo pogostost, ter jih vnesli v preglednico o porabi zdravil. Pridobili smo podatke o številu oseb, ki so v obdobju enega leta prejeli posamezna zdravila za zdravljenje hipertenzije (v letu 2008). Podatek o številu oseb je zajemal zdravilo v vseh dostopnih odmerkih. Izjeme so primeri, ko imajo ista zdravila v različnih odmerkih različne informacije o zdravilih (SmPC) in so bili zato obravnavana ločeno. Na podlagi podatkov o številu oseb in v SmPC-jih opredeljene pogostosti neželenih učinkov smo izračunali število neželenih učinkov v enem letu.

Želeli smo srednje vrednosti števila neželenih učinkov, zato smo določili srednje vrednosti pojavnosti po MedDRA (za opredelitev razredov pojavnosti po MedDRA glej Preglednico II). Intervale smo številčno opredelili in izračunali srednje vrednosti zaprtih intervalov, medtem ko smo pri odprtem intervalu 1/10 upoštevali dano spodnjo mejo intervala. Srednje vrednosti so prikazane v Preglednici V.

Preglednica V: Srednje vrednosti intervalov pojavnosti.

Številčna opredelitev intervala	Srednja vrednost intervala
0 – 1/10000	1/20000
1/10000 – 1/1000	1/5000
1/1000 – 1/100	1/500
1/100 – 1/10	1/50
1/10	1/10

Če je nek neželen učinek definiran kot pogost (kar pomeni, da se pojavlja pri enem na deset do sto bolnikov), smo število oseb, ki so to zdravilo prejemale, pomnožili z 0,1 oz. 0,01. Dobili smo interval, kjer mejni števili predstavljata največje in najmanjše število možnih primerov neželenega učinka pri tem zdravilu v enem letu. Če smo število oseb množili z 0,02, smo dobili srednjo vrednost števila neželenih učinkov.

3.3 RAZVOJ VPRAŠALNIKA ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV

3.3.1 Nabor neželenih učinkov za uvrstitev v vprašalnik

Analizo smo nadaljevali na bazi podatkov, ki smo jo uporabili že za oceno pojavnosti neželenih učinkov (poglavje Ocena pojavnosti neželenih učinkov iz podatkov v SmPC in podatkov o porabi zdravil v Sloveniji). Za lažjo obdelavo podatkov smo pogostost kodirali s

številkami, na način predstavljen v Preglednici VI. V primeru, da SmPC ni navajal pogostosti neželenih učinkov, smo jih označili z X.

Preglednica VI: Označevanje pogostosti neželenih učinkov tekom obdelave.

Pogostost neželenih učinkov, navedena po MedDRA	Oznaka tekom obdelave podatkov
zelo pogosti	5
pogosti	4
občasni	3
redki	2
zelo redki	1
neznane pogostosti	0

Nastala je baza podatkov z 19611 neželenimi učinki, med katerimi je bilo veliko število neželenih učinkov zabeleženih večkrat.

S pomočjo vrtilnih tabel v MS Excelu smo obdelavo neželenih učinkov pričeli na prvi stopnji v smeri poenotenja zelo podobnih zapisov v enega (npr. *zvišanje bilirubina in povišanje ravni bilirubina*) in poenotenja sinonimov (npr. *driska* in *diareja*), na drugi stopnji pa s ciljem boljše preglednosti v smeri združevanja neželenih učinkov z nadpomenko (npr. *atrijska fibrilacija* in *ekstrasistole v motnje srčnega ritma*) in tako je nastal nabor 423 neželenih učinkov.^{84 80}

Zaradi velikega števila neželenih učinkov in nesmiselnosti operiranja z neželenimi učinki, ki se pri bolnikih redko pojavljajo in je zato manj verjetno, da bi bili v raziskavi odkriti, smo se odločili, da izločimo tiste, označene z 2 in 1. Tako je nastal nabor neželenih učinkov, ki se pojavljajo vsaj pri enem na 1000 bolnikov, ali pogosteje. Izločili smo tudi neželene učinke z neznano pogostostjo, torej tiste, označene z 0 ali X. Kasneje smo izločili tudi rezultate laboratorijskih preiskav (npr. *znižan hematokrit, povečana koncentracija sečne kisline*).

Neželene učinke smo se zaradi boljše preglednosti odločili obravnavati po organskih sistemih, z izjemo bolečine. Iz literature s področja jemanja anamneze (81, 82, 83) pri bolnikih smo povzeli vodilne, značilne in druge simptome za določene dele telesa (splošno stanje; koža in nohti; oči; ušesa; dihalo; kardiovaskularni sistem; prebavni trakt ; kosti, sklepi in mišice; sečila; psihiatrični simptomi ; nevrolški simptomi). Neželene učinke, ki so bolezni ali skupki simptomov (npr. *pankreatitis, srčno popuščanje*) v vprašalnik ni bilo mogoče uvrstiti, saj ta temelji na ugotavljanju pogostosti simptomov, ki se pojavljajo pri bolnikih in kot jih lahko ti dojemajo. Tovrstne neželene učinke smo s pomočjo literature (81, 84) poenostavili tako, da smo jih razčlenili na posamezne simptome. Simptome, pridobljene kot rezultat razčlenjevanja

in simptome, pridobljene direktno iz SmPC-jev smo potem primerjali s simptomi, povzetimi iz literature in ugotovili veliko ujemanje, saj so bili na seznamu simptomov iz literature povzeti vsi pomembnejši simptomi. V primeru, da kakšnega izmed simptomov iz nabora ni bilo na seznamu tistih iz literature, smo ga dodali in uvrstili v ustrezeni organski sistem. Tako je nastal nabor 83 simptomov, ki so bili osnova za vprašalnik. Nekatere neželene učinke smo zaradi potrebe po enostavnosti vprašalnika zaradi lažje dojemljivosti bolnikov prenesli med skupinami, npr. *nevrološki simptomi* in *glavobol*; *glavobol* smo prenesli v skupino *bolečine*, skupaj z drugimi vrstami bolečine. Nabor neželenih učinkov prikazuje preglednica.

Preglednica VII: Nabor neželenih učinkov za uvrstitev v vprašalnik.

Organski sistem	Simptomi
Bolečine	v mišicah v sklepih v udih v hrbtnem ali vratnem predelu v prsih v trebuhu v očeh v ušesih glavobol zobobol obrazna bolečina v grlu/požiralniku
Koža	izpuščaj in druge spremembe na koži ali nohtih spremembe barve kože (obarvanje, razbarvanje, rumena koža, rdečina) srbenje (srbenje, suha koža) spremembe las (izpadanje las, poraščenost)
Oči	težave z vidom bolečina v očesu dvojni vid solzenje ali suhe oči rdeče oči
Prsni koš (kardiovaskularni sistem in dihala)	težko dihanje kašelj bolečina v prsih piskanje palpitacija otekline
Ušesa	izguba sluha zvonjenje v ušesih bolečina v ušesih
Nos, sinusi, usta, grlo	zamašen nos izcedek iz nosu krvavitev iz nosu težave v ustni votlini hripavost ali spremembe glasu

	suha usta bolečine v grlu/požiralniku motnje okušanja
Prebavila	težave pri požiranju zgaga slabost bruhanje driska zaprtje napenjanje spremembe v zvezi z odvajanjem ali izgledom blata prisotnost krvi v blatu bolečine v trebuhu
Sečila	spremembe v pogostosti uriniranja spremembe v količini urina spremembe v barvi urina inkontinenca zadrževanje urina nočno mokrenje težave pri uriniranju
Mišično-kostni	bolečine v mišicah mišična šibkost mišični krči in vzgibki bolečine v sklepih okorelost otekline sklepov
Nevrološki	glavobol temnitve pred očmi prehodne ohromelosti motnje v zaznavanju dotika mravljinčenje tresenje težave s spominom ali koncentracijo vrtoglavica vrtoglavica ob vstajanju motnje gibanja motnja ravnotežja
Psihiatrični	nervoza motnje razpoloženja nespečnost nočne more
Splošne težave	spremembe telesne mase ali sprememba apetita utrujenost vročina slabo počutje žeja otekline hladne okončine otekanje okončin pretirana občutljivost na svetlobo vročinski oblivi bledica rdečica potenje

	<i>zaspanost</i> <i>mrzlica</i>
Težave pri spolnosti	

Legenda:

- normalni tisk označuje simptome, povzete iz literature s področja jemanja anamneze,
- *poševni tisk* označuje simptome, ki niso bili povzeti iz literature s področja jemanja anamneze, temveč dodani s seznama simptomov, povzetih in SmPC-jev,
- ~~prečrtano besedilo~~ označuje simptome, ki so bili odvzeti iz skupine oziroma organskega sistema in preneseni v drugo skupino.

Poskušali smo načrtovati vprašalnik s čim manjšim številom vprašanj, pri čemer bi vsako vprašanje zajelo čim več simptomov. Tako smo simptome (*npr. izpuščaj in druge spremembe na koži, spremembe barve kože, srbenje, suha koža, spremembe las, spremembe nohtov*) združili v sklope ter vsakemu izmed sklopov oblikovali ime, ki je služilo kot vprašanje (*npr. Težave s kožo, lasmi ali nohti*). Zaradi velike raznovrstnosti simptomov je bilo to le delno izvedljivo, nekaterih simptomov namreč ni bilo mogoče uvrstiti v sklope in so zahtevali svoja vprašanja.

3.3.2 Sestava vprašalnika

Vprašalnik, ki je bil osnova pogovora med bolnikom in farmacevtom, smo zasnovali tako, da bi bil pogovor kar se da kakovosten v smislu pridobivanja informacij in čim manj časovno potraten tako za farmacevta, kot tudi za bolnika. V prvem delu je vprašalnik vseboval kratko navodilo kot pomoč farmacevtu pri začetku pogovora. Podali smo primer vprašanja, s katerim farmacevt ugotovi, ali je bolnik zdravilo za zdravljenje hipertenzije prejel drugič, nadalje primer vabila in podajanja osnovnih informacij o raziskavi ter vprašanje, ki je bolnike usmerilo v poročanje neželenih učinkov za katere menijo, da so posledica jemanja zdravila za zdravljenje hipertenzije in ne drugih možnih razlogov. Sledilo je še kratko navodilo farmacevtu o načinu izpraševanja in razlaga štiristopenjske lestvice za oceno verjetnosti neželenih učinkov. Na lestvici je 1 pomenila, da je neželeni učinek malo verjetno, 4 pa zelo verjetno posledica jemanja novo uvedenega zdravila.

Uvodnemu delu vprašalnika je sledilo 21 vprašanj, ki so vsebovala neželene učinke, urejene v skupine, z naslovom skupine, ki je služilo kot vprašanje, ter štiristopenjsko lestvico desno ob

neželenem učinku, s katero je bolnik izrazil verjetnost, da je posamezen neželen učinek posledica jemanja novo uvedenega zdravila. Primer je prikazan na sliki.

**1. Težave s slabim počutjem,
utrujenostjo ali zaspanostjo?**

		Zaradi novih zdravil?			
	<i>slabo počutje</i>	1	2	3	4
	<i>utrujenost</i>	1	2	3	4
	<i>zaspanost</i>	1	2	3	4

Slika 1: Primer skupine neželenih učinkov, skupaj z lestvico za oceno verjetnosti, da so posledica novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Farmacevt je najprej navedel ime skupine neželenih učinkov npr. *Težave z očmi ali ušesi?*, šele ob potrditvi bolnika, da je bil prisoten določen neželen učinek iz skupine, je navedel specifične neželene učinke v posamezni skupini npr. *težave z vidom, dvojni vid, solzenje ali suhe oči* itd. Ob prisotnosti specifičnega neželenega učinka, je farmacevt le-tega označil na vprašalniku in bolnika povprašal po oceni verjetnosti, da je ta posledica novo uvedenega zdravila. Verjetnost je označil na lestvici od 1 do 4 poleg vsakega posameznega neželenega učinka, ki ga je bolnik poročal. Nato je nadaljeval z naslednjo skupino neželenih učinkov, dokler ni obravnaval vseh. V primeru, da je bolnik poročal o neželenem učinku, ki ni na seznamu, ga je farmacevt opisal na za to predvidenem mestu v vprašalniku (točka 22). Bolnik je tudi v tem primeru ocenil verjetnost, da je neželen učinek posledica novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije. Farmacevt je po vseh vprašanjih s skupinami neželenih učinkov vprašal bolnika še, ali je morda opazil še kakšne druge neželene učinke, ki bi lahko bili posledica jemanja zdravila. S tem vprašanjem smo zagotovili, da neželeni učinki, ki morda niso uvrščeni v vprašalnik, ne bi ostali neodkriti.

Zdravila za zdravljenje hipertenzije se uporabljajo tudi za zdravljenje nekaterih drugih bolezni. Želeli smo ugotoviti, kolikšen delež bolnikov, vključenih v raziskavo, prejema zdravila za zdravljenje hipertenzije zaradi povišanega krvnega tlaka in koliko zaradi drugih indikacij. Sledili sta vprašanji, ki sta definirali demografske podatke sodelujočih bolnikov, in sicer spol ter starostno kategorijo. Podatke smo potrebovali za predstavitev vzorca.

Nadalje je farmacevt navedel datum ob prvi izdaji in ob drugi izdaji novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije ter vsa zdravila, ki so bila bolniku izdana od 1. marca 2011 do sedanjega obiska lekarne, vključno s sedanjo izdajo. Farmacevt je navedel tudi odmerke zdravil, vsaj za aktualno terapijo. S pomočjo popisa zdravil smo pridobili podatke o

- sočasni terapiji,

- ali je bilo zdravilo prvič izdano ob prejšnjem obisku lekarne,
- ali je zdravilo le nadaljevanje terapije,
- ali je zdravilo prvič izdano ob sedanjem obisku,
- ali je bilo katero izmed zdravil ob sedanjem ali katerem drugem obisku ukinjeno,
- ali je prišlo do spremembe odmerka pri katerem izmed zdravil.

Bolnika je povprašal tudi po oceni, da so neželeni učinki posledica drugih zdravil, ki jih bolnik prejema, in ne novo uvedenih zdravil za zdravljenje hipertenzije. Ponovno je za oceno verjetnosti uporabil štiristopenjsko lestvico. S temi vprašanji smo želeli pridobiti podatke o bolnikovi sočasni terapiji in njegovem mnenju o tem, katera zdravila mu povzročajo neželene učinke.

Vprašalnik je podan v prilogi.

3.4 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV V PRAKSI

V raziskavi smo se želeli osredotočiti na bolnike, pri katerih je problem neželenih učinkov največkrat prisoten, to je ob uvedbi ali spremembi antihipertenzivne terapije. Vključeni so bili torej bolniki, pri katerih je prišlo do uvedbe novega zdravila, kar pomeni:

- *uvedba antihipertenziva, brez predhodne uporabe antihipertenzivov*: predpisano jim je bilo novo zdravilo za zdravljenje hipertenzije z eno učinkovino ali kombinacijo učinkovin (zdravila iz ATC razredov C02, C03, C07, C08, C09), predhodno niso prejemale antihipertenzivne terapije,
- *uvedba antihipertenziva, s predhodno uporabo antihipertenzivov*: predpisano jim je bilo novo zdravilo za zdravljenje hipertenzije z eno učinkovino ali kombinacijo učinkovin (zdravila iz ATC razredov C02, C03, C07, C08, C09), osebe so predhodno uporabljale antihipertenzive, kar pomeni, da gre za zamenjavo enega izmed obstoječih antihipertenzivov ali za dodatno uveden antihipertenziv obstoječi terapiji.

Z raziskavo smo želeli detektirati neželene učinke, ki so po MedDRA opredeljeni kot zelo pogosti (s pogostostjo $>0,1\%$), pogosti (s pogostostjo 1- 10%) in občasni (s pogostostjo $< 1\%$, vendar pogostejši od 0,1%), torej tiste, ki se pojavljajo vsaj pri enem na tisoč bolnikov. S tem namenom smo hoteli v raziskavo vključiti približno 1000 bolnikov. Na osnovi podatkov ZZS o izdaji zdravil za zdravljenje hipertenzije smo ocenili, da je bolnikov, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem, na letni ravni približno 60.000. V Sloveniji je približno 300 lekarn oziroma nekaj več kot 900 magistrov farmacije. Na osnovi teh podatkov smo ocenili potrebno

število angažiranih magistrov farmacije in čas, v katerem bi lahko določeno število farmacevtov obravnavalo zadostno število bolnikov, ki bi ustrezali vključitvenim kriterijem.

3.5 PILOTNO TESTIRANJE VPRAŠALNIKA

Pred celotno izvedbo raziskave je smiselna izvedba pilotne študije, s katero smo želeli ovrednotiti uporabnost vprašalnika, ugotoviti ali sta vprašalnika in navodila jasna in razumljiva, koliko časa so farmacevti porabili za pogovor z bolniki in ali so se pojavljale težave ob izpolnjevanju vprašalnika. Za pilotno študijo smo se odločili angažirati magistre farmacije, moderatorje farmacevtske skrbi. Moderatorji farmacevtske skrbi na področju hipertenzije tako posvečajo posebno pozornost bolnikom s povišanim krvnim tlakom. Zagotavljanje varne uporabe zdravil je ena izmed ključnih dejavnosti farmacevtske skrbi, zato smo predpostavili, da bo aktivno spremljanje neželenih učinkov vzbudilo interes tudi na strani farmacevtov-moderatorjev. Za ta namen smo jim poslali vabilo k sodelovanju ter podrobno navodilo za izvajanje raziskave ter priložili vprašalnik in seznam zdravil za zdravljenje hipertenzije, na podlagi katerih bolnika vključijo v raziskavo.

Podatki so bili pridobljeni med pogovorom med lekarniškim farmacevtom in bolnikom ob izdaji zdravila. Pojavnost neželenih učinkov smo preverjali za obdobje med 2. in 1. izdajo zdravila za zdravljenje hipertenzije. Ključno je bilo, da farmacevt ugotovi, ali je bilo bolniku zdravilo predpisano drugič, kar je izvedel neposredno od bolnika, ob tem pa si je pomagal z zapisom na kartici zdravstvenega zavarovanja. Za uvedbo zdravila oziroma pričetek jemanja novega zdravila smo šteli 1. izdajo zdravila. V času do naslednje izdaje zdravila se je bolnik lahko srečal z neželenimi učinki, farmacevt pa je pri naslednji, torej 2. izdaji preveril, ali so se neželeni učinki v tem času pojavili. Farmacevt je bolniku, ki je ustrezal vključitvenim kriterijem kratko predstavil namen in opis poteka raziskave ter ga povabil k sodelovanju. Bolniki so prejeli informacije o raziskavi tudi v pisni obliki. Posebej so poudarili pomembnost sodelovanja v raziskavi in jim zagotovili anonimnost. Na koncu so se zahvalili za sodelovanje in dodali kontaktne številke za morebitna vprašanja. Bolniki so podali pisni pristanek o svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi. Farmaceuti so nam izpolnjene vprašalnike in pisne pristanke posredovali ob zaključku pilotne študije. Pilotna študija je potekala od 26. septembra do 20. novembra 2011. Raziskava ima pridobljeno pozitivno mnenje Komisije za medicinsko etiko.

4 REZULTATI

4.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SmPC

4.1.1 Navajanje pogostosti neželenih učinkov

Proizvajalci so pri navajanju neželenih učinkov v SmPC-jih praviloma upoštevali regulatorne zahteve, da je potrebno neželene učinke navajati po MedDRA, vendar pa pogostost ni bila na ta način navedena v vseh SmPC-jih. V nekaterih SmPC-jih je bil večji del neželenih učinkov naveden v skladu z MedDRA in le pri delu neželenih učinkov ni bila opredeljena pogostost pojavljanja, medtem ko smo zasledili SmPC, v katerem neželeni učinki sploh niso bili navedeni v skladu z MedDRA-o. SmPC-je smo razdelili v skupine glede na skladnost z MedDRA-o:

- **Uporaba besed *redko* in *občasno*, brez navedbe, da je pogostost navedena po MedDRA**

ALDACTONE

Neželeni učinki niso navedeni po MedDRA. Pojavlja se uporaba besed *redko* in *občasno*, vendar pa v začetku poglavja ni opredeljeno, da so neželeni učinki navedeni po MedDRA oz. ni pogostost navedena bolj specifično.

Izsek iz poglavja Neželeni učinki: *Pri zdravljenju s spironolaktonom so občasno zasledili povišanje ravni sečne kisline. Možne so tudi alergijske kožne reakcije, neželeni učinki na centralni živčni sistem, kot sta letargija in ataksija, motnje delovanja prebavil in jetrne okvare. V posameznih primerih je bila opažena agranulocitoza.*

DIUVER

Navajanje neželenih učinkov ni v skladu z MedDRA, v poglavju se le enkrat pojavi beseda *redko*, vendar ta ni definirana. Neželeni učinki prav tako niso urejeni po organskih sistemih v skladu z MedDRA (npr. *Prebavila*, po MedDRA *Bolezni prebavil*).

Izsek iz poglavja Neželeni učinki: *Prebavila: Bolniki imajo lahko gastrointestinalne simptome. Le v posameznih primerih so poročali o pankreatitisu. Redko so poročali o parestezijah v udih.*

- **Odsotnost navajanja pogostnosti neželenih učinkov**

MODURETIC

Pogostost neželenih učinkov ni navedena, posebej so z zvezdico (*) označeni neželeni učinki, ki so se v kontroliranih kliničnih raziskavah z zdravilom Moduretic pojavili največkrat. Navajanje po organskih sistemih je v skladu z MedDRA-o.

Izsek iz poglavja Neželeni učinki:

bolezni živčevja – slab okus, omotica, glavobol*, parestezije, stupor, sinkopa*

očesne bolezni – motnje vida

ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta – vrtoglavica

- **Nedosledno navajanje neželenih učinkov po MedDRA**

V začetku poglavja je navedena preglednica z opredelitvijo pogostosti po MedDRA, vendar je ta nedosledno uporabljena.

CORDIPIN RETARD

Izsek iz poglavja Neželeni učinki: *Nifedipin lahko vpliva na nekatere vrednosti laboratorijskih testov (povečane aktivnosti alkalne fosfataze, ALT, AST, LDH, povečana serumska koncentracija sečnine in kreatinina, pozitiven Coombsov test)*

Podobno tudi pri zdravilih PROPRANOLOL LEK , PRENESSA, PREXANIL, PREXANIL COMBI, PRENEWEL, LOSARTIC in RASILEZ ni navedena pogostost neželenih učinkov pri poglavju *Preiskave*.

IRUMED

Izsek iz poglavja Neželeni učinki: *Opisali so tudi sklop simptomov, ki lahko vključuje enega ali več naslednjih simptomov oziroma znakov: povišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijo/artritis, pozitiven izvid na protijedrna protitelesa (ANA), zvišano sedimentacijo eritrocitov (SR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge kožne spremembe.*

Podobno tudi TRANDOLAPRIL ARROW, IRUZID, LIZINOPRIL GALEX in ANATON navajajo možnost pojava omenjenega sklopa simptomov, brez pogostosti.

GOPTEN

Neželeni učinki so navedeni po MedDRA, z izjemo tisti, ki so bili pridobljeni med postmarketinškim spremljanjem in kliničnimi preskušnji IV. faze. Ti nimajo opredeljene pogostosti, so pa ustrezno razvrščeni po organskih sistemih.

TENZOPRIL

Neželeni učinki so navedeni v skladu z MedDRA, SmPC pa navaja tudi neželene učinke, opažene v povezavi z uporabo zaviralcev ACE, ki pa nimajo opredeljene pogostosti, so pa razvrščeni po organski sistemih.

LASIX

V začetku poglavja Neželeni učinki je navedena tabela pogostosti po MedDRA-i, ter je pri navajanju neželenih učinkov uporabljena, vendar ne dosledno.

Izsek iz poglavja Neželeni učinki, primer nedoslednega navajanja: *Med uporabo furosemida se lahko poveča koncentracija holesterola in trigliceridov v serumu. Prehodno se lahko poveča koncentracija kreatinina in sečnine. Pojavi se lahko hiperglikemija.*

• Navajanje pogostosti v odstotkih

SKOPRYL

Začetek poglavja Neželeni učinki podaja preglednico pogostosti po MedDRA. Pogostost nekaterih neželenih učinkov je izražena v odstotkih, pri večini neželenih učinkov pa pogostost ni podana.

Izsek iz poglavja Neželeni učinki: *Zaradi uporabe lizinopрила so se pojavili driska (pri 2,7 do 3,7 % bolnikov), slabost (pri 2 %), bruhanje (pri 1,1 %), dispepsija (pri 0,9 %), bolečine v trebuhu, neješčnost, zaprtje, suha usta in motnje okusa.*

4.1.2 Neenotnost navajanja neželenih učinkov

Sinonimi

Primer sinonimov, ki se pojavljajo v SmPC-jih: *abdominalne bolečine, trebušne bolečine, bolečina v trebuhu in bolečine v trebuhu.*

Navajanje in razvrstitev neželenih učinkov v organske sisteme

Pri razvrščanju neželenih učinkov v organske sisteme vlada velika neenotnost. Preglednici prikazujeta različne oblike razvrščanja, ki se pojavljajo v SmPC-jih.

Preglednica VIII: Primer različnih oblik navajanja podobnih neželenih učinkov v SmPC.

Zdravilo	Neželeni učinek	Organski sistem
Propranolol Lek	Alergijske kožne reakcije (rdečina, eritematozni kožni izpuščaji, srbenje, eksantem, koprivnica)	Bolezni imunskega sistema
Adalat Oros	Alergijske reakcije	Bolezni imunskega sistema, občasno
	Srbenje Koprivnica Izpuščaj	Bolezni imunskega sistema, redko
Lekoptin	Alergijske reakcije, kot so na primer eritem, srbenje, koprivnica, makulopapulozni eksantem, eritromelalgija	Bolezni kože in podkožja
Cardura XL	Alergijske reakcije	Bolezni imunskega sistema
	Pruritus Izpuščaj	Bolezni kože in podkožja

Preglednica IX: Primer različnih oblik navajanja istih neželenih učinkov v SmPC.

Zdravilo	Neželeni učinek	Organski sistem
Prestance	motnje okušanja	Bolezni prebavil
Amlopin	motnje v okušanju	Bolezni živčevja

Ista učinkovina in različno število neželenih učinkov v dveh različnih zdravilih

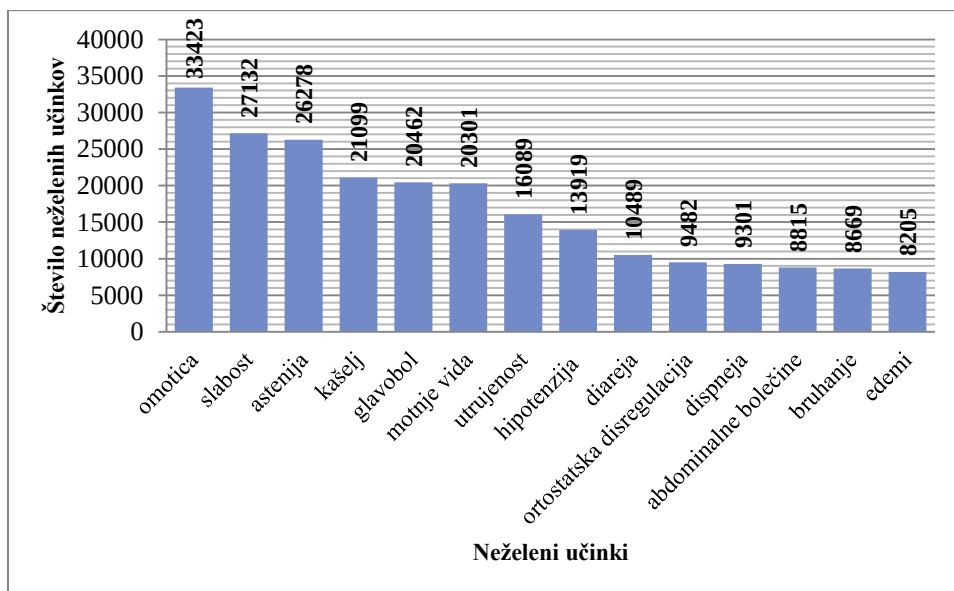
Dve zdravili, ki vsebujeta isto učinkovino imata lahko bistveno različno število navedenih neželenih učinkov. Primer sta Amlodigamma, katere SmPC navaja 80, in Tenox, ki navaja 47 neželenih učinkov. Obe zdravili kot učinkovino vsebujeta amlodipin.

4.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI

Na podlagi podatkov o številu oseb, ki prejemajo posamezna zdravila za zdravljenje hipertenzije v enem letu (za leto 2008), in podatkov o pojavnosti neželenih učinkov v SmPC-jih smo izračunali, da je na letni ravni mogoč pojav minimalno 291.236 in maksimalno 2.920.026 primerov neželenih učinkov, s srednjo vrednostjo 463.925.

4.2.1 Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije

Slika 2 prikazuje deset najpogostejših neželenih učinkov zdravil za zdravljenje hipertenzije glede na srednje vrednosti pojavnosti. Najpogostejše se pojavljajo omotica, slabost, astenija, kašelj in glavobol. Število ostalih neželenih učinkov je podano v obliki preglednice v prilogi.

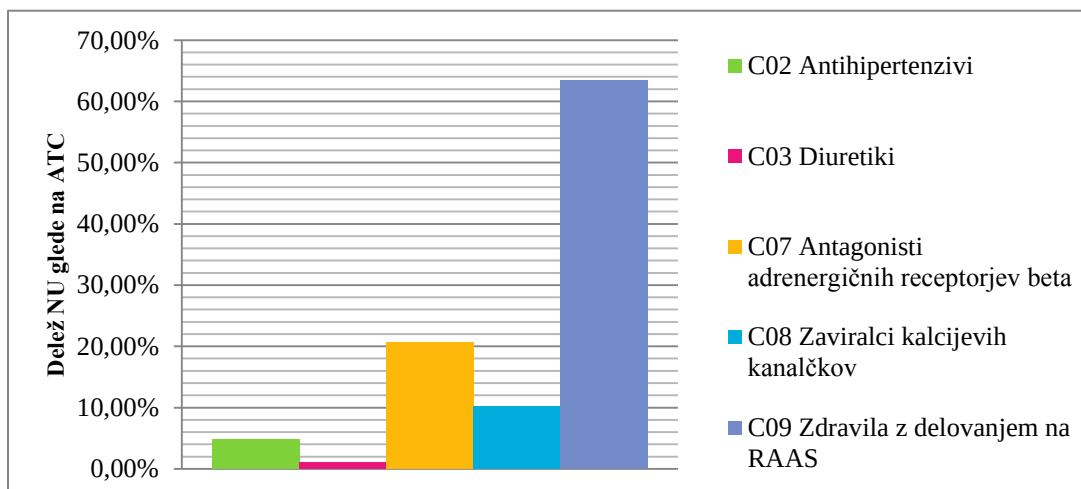


Slika 2: Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije.

4.2.2 Neželeni učinki glede na ATC skupino

Delež neželenih učinkov po ATC skupinah

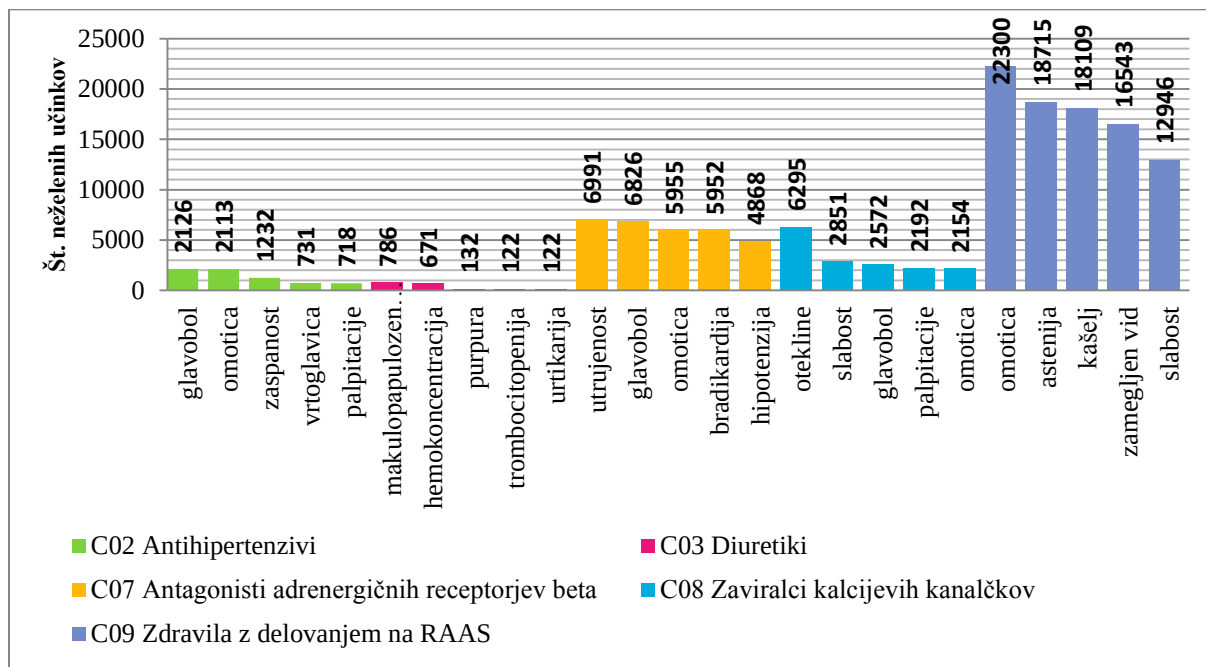
Slika 3 prikazuje število neželenih učinkov glede na ATC skupino, glede na srednje vrednosti pojavnosti.



Slika 3: Delež neželenih učinkov po ATC skupinah.

Najpogostejši neželeni učinki po posameznih ATC skupinah

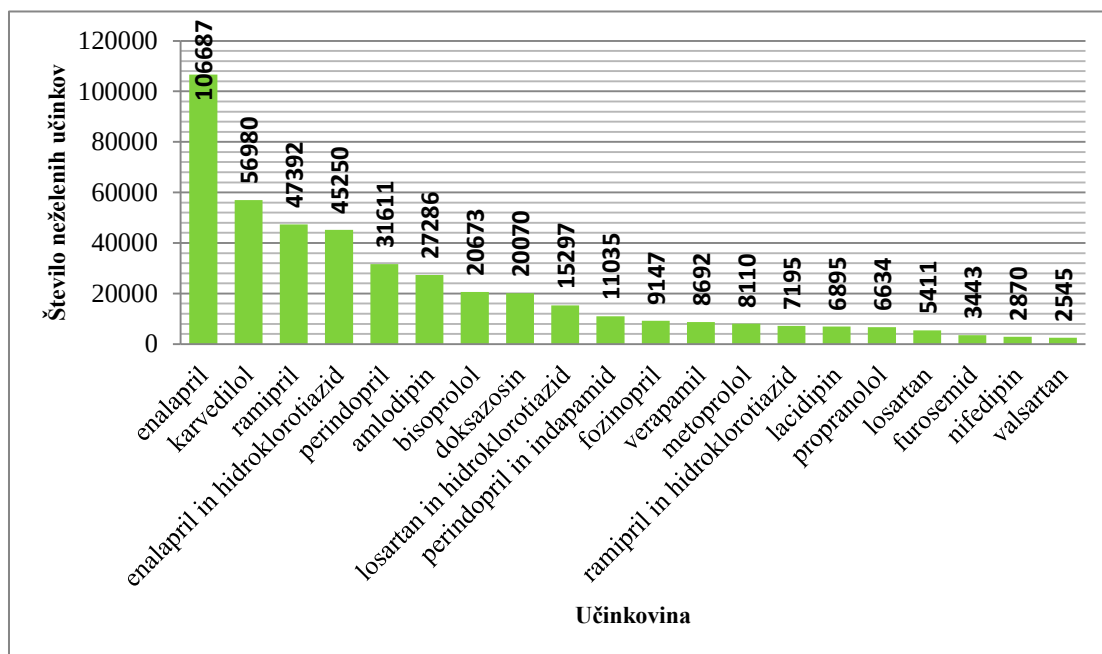
Slika 4 predstavlja pet najpogostejših neželenih učinkov pri posameznih ATC skupinah glede na srednje vrednosti pojavnosti neželenih učinkov.



Slika 4: Pet najpogostejših neželenih učinkov posameznih ATC skupin.

4.2.3 Število neželenih učinkov glede na učinkovino

Slika 5 predstavlja število neželenih učinkov glede na učinkovino, glede na srednje vrednosti pojavnosti. Prikazanih je prvih 20 učinkovin z največ neželenimi učinki, preostale so predstavljene v preglednici v prilogi.



Slika 5: Število neželenih učinkov glede na učinkovino.

4.3 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV V PRAKSI

Na podlagi podatkov o številu magistrov farmacije v Sloveniji in številu bolnikov, ki na letni ravni prične terapijo z novim zdravilom za zdravljenje hipertenzije smo izračunali potreben čas in število magistrov farmacije za obravnavanje želenega vzorca. Rezultate prikazujejo Preglednice X, XI in XII.

Preglednica X: Število bolnikov in lekarn, uporabljenih pri načrtovanju vzorca.

	letno	dnevno
novi na antihipertenzivi	60.000	233
št. vseh lekarn	300	
novi/lekarno	200	0,78
novi/farmacevta	67	0,26
Št. dni za pacienta/farmacevta		3,9

V izračunu smo upoštevali, da je v Sloveniji približno 300 lekarn oziroma 900 farmacevtov, zato smo pri izračunu uporabili faktor 3 (št. farmacevtov na lekarno).

Preglednica XI: Čas in število lekarn, potrebnih za obravnavo želenega vzorca bolnikov..

plan št. pacientov v študiji	1000																	
št. vključenih lekarn	5	10	15	19	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
dnevna kapaciteta pacientov	3,9	7,8	11,7	14,8	15,6	23,3	31,1	38,9	46,7	54,5	62,3	70,0	77,8	85,6	93,4	101,2	108,9	116,7
Št. del. Dni	257,0	128,5	85,7	67,6	64,3	42,8	32,1	25,7	21,4	18,4	16,1	14,3	12,9	11,7	10,7	9,9	9,2	8,6
Št. vseh dni s sob. in ned.	359,8	179,9	119,9	94,7	90,0	60,0	45,0	36,0	30,0	25,7	22,5	20,0	18,0	16,4	15,0	13,8	12,9	12,0
Št. tednov	51,4	25,7	17,1	13,5	12,9	8,6	6,4	5,1	4,3	3,7	3,2	2,9	2,6	2,3	2,1	2,0	1,8	1,7

Preglednica XII: Čas in število farmacevtov, potrebnih za obravnavo želenega vzorca bolnikov.

št. vključenih farmacevtov	5	10	15	19	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150
dnevna kapaciteta pacientov	1,3	2,6	3,9	4,9	5,2	7,8	10,4	13,0	15,6	18,2	20,8	23,3	25,9	28,5	31,1	33,7	36,3	38,9
Št. del. dni	771,0	385,5	257,0	202,9	192,8	128,5	96,4	77,1	64,3	55,1	48,2	42,8	38,6	35,0	32,1	29,7	27,5	25,7
Št. vseh dni s sob. in ned.	1.079,4	539,7	359,8	284,1	269,9	179,9	134,9	107,9	90,0	77,1	67,5	60,0	54,0	49,1	45,0	41,5	38,6	36,0
Št. tednov	154,2	77,1	51,4	40,6	38,6	25,7	19,3	15,4	12,9	11,0	9,6	8,6	7,7	7,0	6,4	5,9	5,5	5,1
Št. pacientov/farmacevta	200,0	100,0	66,7	52,6	50,0	33,3	25,0	20,0	16,7	14,3	12,5	11,1	10,0	9,1	8,3	7,7	7,1	6,7

4.4. VPRAŠALNIK ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV

Analizirali smo izpolnjene vprašalnike in ugotovili, da v več primerih niso bili izpolnjeni v skladu z navodili.

4.4.1 Težave pri izpolnjevanju vprašalnika

Kljub podrobnim navodilom za izpolnjevanje vprašalnika so nekateri farmacevti pri izpolnjevanju imeli težave oziroma niso sledili navodilom. Pri pregledovanju izpolnjenih vprašalnikov smo opazili precej napak oziroma z navodilom neskladnega izpolnjevanja. Primer pravilnega izpolnjevanja prikazuje Slika 6.

1. Težave s slabim počutjem, utrujenostjo ali zaspanostjo?

	Zaradi novih zdravil?
<i>slabo počutje</i>	1 2 3 4
X <i>utrujenost</i>	1 2 3 4
<i>zaspanost</i>	1 2 3 4

Slika 6: Primer pravilnega izpolnjevanja vprašalnika.

Pri pregledovanju vrnjenih vprašalnikov pa smo opazili primere ko:

1. farmacevt ni označil neželenega učinka v polju levo od neželenega učinka, temveč le na lestvici obkrožil verjetnost, da je posledica novega zdravila (Slika 7),

1. Težave s slabim počutjem, utrujenostjo ali zaspanostjo?

	Zaradi novih zdravil?
<i>slabo počutje</i>	1 2 3 4
<i>utrujenost</i>	1 2 3 4
<i>zaspanost</i>	1 2 3 4

Slika 7: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt ni označil neželenega učinka, le verjetnost za pojav zaradi novega zdravila.

2. farmacevt ni označil verjetnosti na lestvici od 1 do 4, temveč v polje levo od neželenega učinka vpisal številko (Slika 8),

**1. Težave s slabim počutjem,
utrujenostjo ali zaspanostjo?**

		Zaradi novih zdravil?			
	<i>slabo počutje</i>	1	2	3	4
2	<i>utrujenost</i>	1	2	3	4
	<i>zaspanost</i>	1	2	3	4

Slika 8: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt je verjetnost vpisal v prostor za označitev neželenega učinka.

3. je farmacevt oceno verjetnosti obkrožil pri vseh neželenih učinkih (ocena verjetnosti 1), pri štirih neželenih učinkih pa večjo verjetnost, iz česar sklepamo, da bolnik ni opazil vseh označenih neželenih učinkov, temveč le tiste, pri katerih je bila verjetnost ocenjena z več kot 1 (Slika 9).

**5. Težave v predelu nosu, ust
ali grla?**

		Zaradi novih zdravil?			
	<i>zamašen nos</i>	1	2	3	4
	<i>izcedek iz nosu</i>	1	2	3	4
	<i>krvavitev iz nosu</i>	1	2	3	4
	<i>težave v ustni</i>	1	2	3	4
	<i>suha usta</i>	1	2	3	4
	<i>motnje okušanja</i>	1	2	3	4
	<i>kašelj</i>	1	2	3	4
	<i>hripavost</i>	1	2	3	4

Slika 9: Primer nepravilnega izpolnjevanja vprašalnika: farmacevt je označil vse neželene učinke.

4. farmacevt ni vpisal odmerkov niti za aktualno terapijo,

5. farmacevt ni označil verjetnosti, da so neželeni učinki posledica drugih zdravil, in ne novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije,

6. farmacevt ni popisal zdravil od želenega datuma, to je 1. marca,

7. farmacevt ni vpisal datumov prve in druge izdaje novo uvedenega zdravila, vendar je pa bilo to mogoče razbrati iz celotnega popisa zdravil

8. je farmacevt navedel datuma prve in druge izdaje zdravila, ni pa na novo uvedenega zdravila navedel na seznamu celotnega popisa zdravil.

V dveh primerih je opisal bolnikov primer in s tem podal dodatne informacije, ki so pripomogle k razumevanju primera pojava neželenih učinkov pri obravnavanem bolniku.

4.5 PILOTNO TESTIRANJE VPRAŠALNIKA

4.5.1 Razlogi za majhen odziv farmacevtov

Farmacevte, ki niso želeli sodelovati v raziskavi smo prosili, če nam lahko posredujejo razloge za svojo odločitev. Kot glavno oviro so najpogosteje navedli pomanjkanje časa oziroma preobremenjenost. Nekateri farmacevti so v odzivu napisali tudi, da po njihovem mnenju takih bolnikov, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem, pride v njihovo lekarno zelo malo, morda en bolnik na mesec in se jim zdi, da ne morejo pomembno prispevati k rezultatom raziskave.

4.5.2 Primeri bolnikov, ki so jih farmacevti obravnavali v pilotni študiji

V pilotni študiji so farmacevti zaznali 9 bolnikov, ki jim je bilo na novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije.

Primer št.1

Ž, nad 65 let, hipertenzija

Novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije je Amlopin (amlodipin). Odmerek ob uvedbi je bil 10 mg, kasneje zmanjšan na 5 mg.

Preglednica XIII: Primer št.1.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
otekanje okončin	4	Concor (bisoprolol) 5mg	Lexaurin 1,5mg občasno, Aspirin Protect 100mg, Lekadol, NitroDur 0,2 mg/h	ni navedeno

Primer št.2

M, 51-65 let, hipertenzija

Novo uvedeni zdravili za zdravljenje hipertenzije sta Prestance (perindopril/amlodipin), odmerek ob uvedbi 10 mg/10 mg, kasneje zmanjšan na 10 mg/5 mg, ter Tonocardin SR(doksazosin) 4 mg.

Preglednica XIV: Primer št.2.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
slabo počutje	1	Coryol(karvedilol) 6,25 mg 2x dnevno →6,25 mg 1x dnevno; Edemid(furosemid)	Aspirin Protect 100 mg, Nolpaza 40 mg	1
utrujenost	1			
zaspanost	1			
otekanje okončin	4			
zaprtje	2			
spremembe z odvajanjem ali izgledom blata	2			

Primer št.3

Ž, 51-65 let, hipertenzija

Novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije je Exforge HCT (amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid) 5 mg/160 mg/12,5 mg.

Preglednica XV: Primer št. 3.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
suha usta	3	ni drugih zdravil za zdravljenje hipertenzije	Aspirin Protect 100 mg, Euthyrox 100 mcg, Amyzol 10 mg	2
slabost	3			
bruhanje	2			
zaprtje	2			
spremembe z odvajanjem ali izgledom blata	2			
zadrževanje urina	2			
mišični krči	1			

Primer št. 4

Ž, 51- 65 let, hipertenzija

Novo uvedeno zdravilo ni znano, saj ga farmacevt v vprašalniku ni navedel.

Preglednica XVI: Primer št. 4.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
utrujenost	2	Lorista H (losartan/hidroklorotiazid) 50 mg/12,5 mg	Aspirin Protect 100 mg, Coupet(rosuvastatin) 5 mg	2
glavobol	1			
bolečine v prsih	3			
bolečine v udih	2			
bolečine v hrbtnem ali vratnem predelu	2			
izpuščaj ali druge spremembe na koži	3			
suha koža	2			
suha usta	3			
občutek neprijetnega utripanja srca	1			
žeja	3			

Primer št. 5

Ž, nad 65 let, hipertenzija

Novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije je Amlopin (amlodipin), 5 mg.

Preglednica XVII: Primer št.5.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
bolečine v mišicah ali sklepih	3	Enap (enalapril) 20 mg 2x dnevno	Lekadol 500mg, Aspirin Protect 100mg, Lexaurin(bromazepam) 5 mg; Sanval(zolpidem) 1,5mg; Nitrolingval 0,4mg; Eltroxin(levotiroksin) 50mcg	3
rdečica	1			
motnje razpoloženja	1			
potenje	1			
<i>od kolena navzdol (meča) pečejo mišice kot ogenj 2 dni, nato boljše</i>	4			

Primer št. 6

M, 31-40 let, hipertenzija

Farmacevt je opisal primer: *Septembra je bil pacientu namesto Prenesse 8 mg izdan Voxin 8mg, ko je pacient zdravilo nekaj dni jemal je ugotavljal zvonjenje v ušesih, tlak pa je bil previsok, čeprav je bil ob jemanju Prenesse 8 mg ustrezno urejen. Zato se je pacient vrnil k zdravniku, da mu je predpisal recept za Prenesso 4 mg, začel je jemati 2 tableti in tlak je ponovno normalno urejen in pacient nima več šumenja v ušesih.*

Preglednica XVIII: Primer št. 6.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
zvonjenje v ušesih	3	ni	ni	ni navedena
neučinkovitost zdravila	3			

Primer št. 7

Ž, nad 65 let, druga indikacija

Novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije je Concor (bisoprolol), 5 mg.

Preglednica XIX: Primer št. 7.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
glavobol	2	ni	Lekadol 500mg, Glucophage 1000mg 2x dnevno, Novonorm 0,5mg 3x dnevno, Aspirin Protect 100mg	3
mravljinčenje	1			

Primer št. 8

M, 51-65 let, hipertenzija

Novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije je Amlopin (amlodopin), 10 mg.

Preglednica XX: Primer št. 8.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
ni bilo neželenih učinkov	/	Prexanil(perindopril) 4 mg Tertensif SR (indapamid) 1,5 mg	ni	ni navedena

Primer št. 9

Ž, nad 65 let, hipertenzija

Farmacevt je opisal primer: *Antihipertenziv Atacand plus 16/12,5 je bil na novo uveden zaradi stranskih učinkov, ki jih je povzročilo zdravilo Gopten 2 mg. Gospa se boljše počuti. Motečega kašlja ni več, gospa predpostavlja, da trenutno kašlja zaradi prehlada oz. okužbe, ki jo zdravimo z antibiotikom.*

Preglednica XXI: Primer št. 9.

Neželeni učinek	Verjetnost, da zaradi novega zdravila	Druga zdravila za zdravljenje hipertenzije	Ostala sočasna terapija	Verjetnost, da zaradi drugih zdravil
težave v ustni votlini*	3	Concor COR (bisoprolol) 2,5 mg	Aspirin Protect 100mg, Ibuprofen 400mg 2x dnevno	1
kašelj*	4			
nespečnost*	4			
otekline*	4			

*Farmacevt je na vprašalniku obkrožil verjetnost pri vseh neželenih učinkih. Ker je bila označena verjetnost večinoma 1, sklepamo da je šlo le za z navodilom neskladno izpolnjevanje, zato smo kot prisotne neželene učinke šteli le tiste, kjer je bila označena verjetnost več kot 1.

4.5.3 Težave pri izvajanju pilotne študije

Dojemanje termina pojavnosti

Pri izvajanju raziskave smo naleteli na problem, da so nekateri farmacevti kljub jasnemu navodilu, naj v raziskavo vključijo in zabeležijo vsakega bolnika, ki mu je bilo na novo uvedeno zdravilo (Izsek iz navodila farmacevtom za izvajanje raziskave: *V raziskavo povabite vsakega pacienta, ki mu je bilo ob zadnjem obisku lekarne uveden antihipertenziv in je sedaj prišel po zdravilo drugič.*), tega niso storili, temveč so zabeležili le bolnike, pri katerih so se neželeni učinki pojavili. Rezultat tega je, da so bili pri osmih od devetih prejetih primerov bolnikov neželeni učinki prisotni.

Vključevanje bolnikov ob prvi izdaji novega zdravila za zdravljenje hipertenzije

Pojavila se je tudi težava, da so nekateri farmacevti bolnikom predstavili raziskavo že ob prvem prejemu zdravila, in ne ob drugem, kot je bilo predvideno, ter jih pozvali, da pridejo drugič po zdravila v isto lekarno.

5 RAZPRAVA

5.1 PREGLED NEŽELENIH UČINKOV V SMPC

5.1.1. Navajanje pogostosti neželenih učinkov

V Sloveniji se je usklajevanje z MedDRA klasifikacijo pričelo urejati šele z vstopom Slovenije v Evropsko unijo, torej po 1. maju 2004. V začetku usklajevanje ni bilo obvezno, sedaj proces usklajevanja poteka postopoma.

Podatki o neželenih učinkih so v informacijah o zdravilu iz študij pred pridobitvijo dovoljenja za promet za zadevno zdravilo ter iz spremljanja zdravila po pridobitvi dovoljenja, kar je obveznost imetnika dovoljenja za promet z zdravilom. V primeru zdravil, ki so dovoljenje za promet v Sloveniji pridobila pred vstopom EU in pred uveljavitvijo evropske zakonodaje, se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko pisno zaveže, da bo navajanje neželenih učinkov uskladil z MedDRA v dogovorjenem, najkrajšem možnem času. Pri zdravilih, ki imajo dovoljenje za promet na osnovi vloge z dobro uveljavljeno uporabo v skladu z 29. členom Zakona o zdravilih oz. 10a. členom direktive 2001/83/ES (t.i. bibliografska vloga) po navadi vseh ustreznih zahtevanih podatkov ni na voljo v objavljeni literaturi, zato poglavje nikoli ne bo povsem skladno z MedDRA klasifikacijo. V takih primerih se podatki o neželenih učinkih podajo v skladu z MedDRA klasifikacijo navajanja neželenih učinkov po organskih sistemih, medtem ko pogostost ni (oz. ne more biti) opredeljena.

5.1.2 Neenotnost navajanja neželenih učinkov

Sinonimi

MedDRA terminologija nima slovenskega prevoda, v slovenščini tako ni definirane enotne terminologije, ki bi zagotavljal enolično rabo izrazov. Rezultat tega je množica sinonimov.

Navajanje in razvrstitev neželenih učinkov v organske sisteme

SmPC-ji navajajo neželene učinke zelo različno. Glede na to, da MedDRA do določene mere prepušča odločitev o izbiri terminov uporabniku, v SmPC-jih ne moremo pričakovati popolnoma konsistentnega navajanja neželenih učinkov. Isti ali podobni neželeni učinki so v različnih SmPC-jih razvrščeni v različne organske sisteme. Poleg tega nekateri navajajo bolj splošne izraze (kot npr. *izpuščaji*), drugi pa simptome in znake natančneje definirajo (npr.

makulopapilozni eritem). Tako lahko ima zdravilo, katerega SmPC neželene učinke navaja bolj specifično, navidezno daljši seznam neželenih učinkov.

Ista učinkovina in različno število neželenih učinkov v dveh različnih zdravilih

Prisotni so primeri, ko se število ali vrsta neželenih učinkov pri zdravilih z isto učinkovino razlikuje. Amlodigamma tako navaja isto število in vrsto neželenih učinkov kot originator (v tem primeru Norvasc), medtem ko je število neželenih učinkov pri zdravilu Tenox bistveno manjše. Tega nismo pričakovali, saj večina neželenih učinkov v SmPC-jih izvira iz kliničnih preizkušanj tekom razvoja zdravila. Ker ta za generična zdravila niso potrebna, SmPC-je, vključno s poglavjem o neželenih učinkih, generiki povzamejo po originatorjih.

5.2 OCENA POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV NA PODLAGI PODATKOV O POJAVNOSTI IN ŠTEVILA OSEB NA ANTIHIPERTENZIVNI TERAPIJI

Rezultati, ki kažejo, da se lahko v obdobju enega leta pojavi med 291.236 in 2.920.026 primerov neželenih učinkov, morda delujejo nerealno, če jih primerjamo s številom poročanih neželenih učinkov v letu 2010. Dejstvo je, da so v večji meri poročani le resni neželeni učinki, medtem ko so pri bolnikih najpogostejši tisti neželeni učinki, ki niso življenjsko ogrožajoči, vendar vplivajo na kvaliteto življenja. Zdravniki blagim neželenim učinkom običajno ne posvečajo posebne pozornosti. Sicer velja, da je v terapiji z zdravilom pomembno razmerje *risk versus benefit*, pri čemer dobrobit jemanja zdravila, ki znižuje tlak odtehta tveganje, vendar pogosto na račun zmanjšane compliance, ki vse prevečkrat vodi v slab nadzor hipertenzije.

5.2.1 Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije

Če seznam najpogostejših neželenih učinkov primerjamo z literaturnimi podatki (v uvodu), ugotovimo, da so pričakovani. Med najpogostejše neželene učinke sodijo omotica, astenija, slabost in bruhanje, kašelj, glavobol, motnje vida, utrujenost, hipotenzija, diareja, edemi. Dobljen rezultat ne preseneča, saj so nespecifični neželeni učinki (npr. omotica, utrujenost, glavobol, diareja, slabost) med najpogostejšimi pri zdravilih, ki delujejo na RAAS, pa tudi pri zaviralcih kalcijevih kanalčkov, antagonistih adrenergičnih receptorjev alfa, centralno delujočih antihipertenzivih in antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Med najpogostejšimi neželenimi učinki je kašelj, kot glavni neželeni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Pojav kašlja zaradi jemanja trandolaprila je med drugim eden

izmed primerov neželenih učinkov, odkritih v pilotni študiji. Edeme, predvsem periferne, povzročajo predvsem antagonisti kalcijevih kanalčkov, pa tudi antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa in antagonistih adrenergičnih receptorjev beta, zato so ti med pogostejšimi neželenimi učinki. V pilotni študiji sta bila zabeležena dva primera perifernih edemov zaradi jemanja amlodipina. Pojav hipotenzije je razumljiv, saj je posledica farmakološkega delovanja zdravil za zdravljenje hipertenzije.

5.2.2 Neželeni učinki glede na ATC skupino

Število neželenih učinkov glede na ATC skupino

Izračun na podlagi števila oseb, ki so v letu 2008 prejemale zdravila za zdravljenje hipertenzije kaže, da največ neželenih učinkov povzročijo zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Delež neželenih učinkov, povzročen z zdravili iz te ATC skupine je kar 63,5%. Vzrok lahko iščemo v pogostem predpisovanju, saj je zdravila iz te skupine v letu 2008 prejela skoraj polovica vseh bolnikov, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje hipertenzije (49,6%). Zaradi velikega števila zdravil v tej ATC skupini je razmeroma veliko število neželenih učinkov pogostih in zelo pogostih, kljub temu, da delež teh ni večji v primerjavi z ostalimi ATC skupinami. Največja deleža pogostih in zelo pogostih neželenih učinkov imajo zdravila iz ATC skupin Antihipertenzivi in Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, vendar se ne predpisujejo tako pogosto in posledično manj prispevajo k vsoti neželenih učinkov. Tudi v literaturi zasledimo, da zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzinskih receptorjev povzročajo manj neželenih učinkov v primerjavi z diuretiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.³⁸ Rezultati nakazujejo tudi, da so zdravila z najmanj neželenimi učinki iz ATC skupine Diuretiki. Kljub temu, da predstavljajo 15,8% predpisanih receptov, prispevajo le 1% neželenih učinkov.

Najpogostejši neželeni učinki po posameznih ATC skupinah

Neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavljajo v ATC skupini antihipertenzivi so glavobol, omotica, zaspanost, vrtoglavica, palpitacije. Omotico in zaspanost lahko pripišemo predvsem centralno delujočim antiadrenergikom. Vrtoglavica, glavobol in palpitacije pa so bolj značilni za antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa.

Najpogostejši neželeni učinki diuretikov so izpuščaji, hemokoncentracija, purpura, trombocitopenija in urtikarija. Hemokoncentracije v literaturi ni bilo zaslediti, vendar pa je

logična posledica delovanja diuretikov. Povečana diureza povzroči zmanjšanje volumna, kar povzroči zgostitev krvi. Različne kožne reakcije se pojavljajo predvsem pri tiazidnih diuretikih.

Najpogostejši neželeni učinki antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so utrujenost, glavobol, omotica, bradikardija in hipotenzija. Utrujenost se tudi v literaturi pojavlja kot najpogostejši neželeni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in je posledica zmanjšane minutnega volumna srca, centralnega delovanja in zmanjšane prekrvavljenosti mišic. Literatura kot pogosto navaja tudi bradikardijo. Nespecifični neželeni učinki, omotica, glavobol in hipotenzija, so posledica vazodilatatornega učinka.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov najpogosteje povzročajo edeme, ki so posledica vazodilatacije, s porastom tlaka v kapilarnem delu krvnega obtoka in povečano permeabilnostjo kapilar, kar vodi v prerazporeditev tekočine iz žilja v intersticijski prostor. Tudi ostali neželeni učinki, ki se najpogosteje pojavljajo, glavobol, palpitacije in omotica, so posledica vazodilatacije.

Nespecifični neželeni učinki (omotica, astenija, slabost), ki se pojavljajo tudi pri drugih zdravilih za zdravljenje hipertenzije so pogosti tudi pri zdravilih, ki delujejo na RAAS. Znan specifičen neželeni učinek, ki se sicer posledica farmakološkega delovanja, je kašelj pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze.

5.2.3 Število neželenih učinkov glede na učinkovino

Rezultati kažejo, da največje število neželenih učinkov povzročajo enalapril, karvedilol, ramipril, enalapril v kombinaciji s hidroklorotiazidom, perindopril, amlodipin itd. To lahko razložimo s pogostim predpisovanjem zdravil z omenjenimi učinkovinami. Na seznamu najpogosteje predpisanih zdravil (v letu 2008) so po padajočem vrstnem redu enalapril, ramipril, bisoprolol, perinsopril, amlodipi, furosemid, enalapril v kombinaciji s hidroklorotiazidom itd. Pri tem zlahka opazimo korelacijo med številom neželenih učinkov in številom oseb, ki so posamezna zdravila prejela. Enalapril je prejelo 112.763 oseb, srednja vrednost neželenih učinkov pri zdravilih s to učinkovino je 10687, ramipril je prejelo 86.055, srednja vrednost neželenih učinkov je 47.392, perindopril je prejelo 75.487 oseb, srednja vrednost neželenih učinkov pa je 31.611. Izjema je v primeru furosemida, ki ga je v letu prejelo 60.237 oseb, vendar je srednja vrednost števila neželenih učinkov le 3.443. Tudi število neželenih učinkov na ATC skupino nakazuje, da so diuretiki zdravila za zdravljenje hipertenzije z najmanj neželenimi učinki.

5.3 VPRAŠALNIK ZA BELEŽENJE NEŽELENIH UČINKOV

5.3.1 Potencialna uporaba za ugotavljanje neželenih učinkov drugih skupin zdravil

Najverjetneje obstaja korelacija med številom organskih sistemov, na katere deluje zdravilo in številom različnih neželenih učinkov. Zdravila za zdravljenje hipertenzije delujejo na veliko število metabolnih poti v telesu, temu primerno velik je nabor neželenih učinkov, ki se kažejo v skoraj vseh možnih simptomih, ki jih bolnik lahko ima.

V naboru neželenih učinkov, ki so bili uvrščeni v vprašalnik, so vsi glavni simptomi, ki se pri bolnikih pojavljajo, in jih navaja literatura. Dodani so bili nekateri šibki simptomi (npr. rdečica), ki se pojavljajo pri zdravilih za zdravljenje hipertenzije. Druga zdravila bi lahko povzročala tudi druge neželene učinke, vendar se lahko ti kažejo le kot omejeno število simptomov. Zaradi širokega spektra neželenih učinkov zdravil za zdravljenje hipertenzije vprašalnik tako pokriva praktično celotno simptomatiko. Za namen praktičnosti so nekateri simptomi opredeljeni širše. Tako sta npr. *povečanje telesne mase* in *zmanjšanje telesne mase* združena v *sprememba telesne mase*. Menimo, da je vprašalnik ravno zaradi širokega področja obravnavane simptomatike prenosljiv na ostale terapevtske skupine zdravil. Mogoče je, da imajo določene skupine zdravil specifične neželene učinke, ki se pri drugih skupinah zdravil ne pojavljajo in jih zajeti simptomi ne bi opisali, vendar bi se lahko tak simptom lahko zabeležil v za to namenjen prostor v vprašalniku. Dejstvo je, da v kolikor bi želeli ustvariti generični vprašalnik, ki bi zajemal popolnoma vse ekzaktne glavne in šibke, tudi zgolj za določene terapevtske skupine specifične simptome, bi imel tak vprašalnik za namene ugotavljanja neželenih učinkov v lekarni manjšo uporabno vrednost, saj bi bil preobširen. Iz tega razloga menimo, da se predstavljeni vprašalnik približuje splošnemu optimalnemu vprašalniku za beleženje neželenih učinkov. Kljub vsemu bi bila za namene ugotavljanja neželenih učinkov drugih skupin zdravil potrebna dodatna validacija.

5.3.2 Težave pri izpolnjevanju vprašalnika

V primerih, ko farmacevt ni označil neželenega učinka v polju levo od neželenega učinka, temveč le na lestvici obkrožil verjetnost, da je posledica novega zdravila, to ni posebno vplivalo na jasnost označbe kateri neželeni učinek se je pri bolniku pojavil in kako bolnik ocenjuje verjetnost, da je ta posledica novo uvedenega zdravila. Podobno niso nejasnosti povzročali primeri, kjer farmacevt ni označil verjetnosti na lestvici od 1 do 4, temveč v polje levo od neželenega učinka vpisal številko. Morda bi veljalo v navodila farmacevtom dodati

primer pravilno izpolnjenega sklopa vprašanj. Zelo nejasen pa je bil primer, ko je farmacevt oceno verjetnosti obkrožil pri vseh neželenih učinkih (ocena verjetnosti 1), pri štirih neželenih učinkih pa večjo verjetnost (3 ali 4). Sklepali smo, da bolnik ni opazil vseh označenih neželenih učinkov, temveč le tiste, pri katerih je bila verjetnost ocenjena z več kot 1. V tem primeru je vprašljivo, kako natančno je farmacevt prebral navodila za izvajanje raziskave in, ali je bolnika spraševal v skladu z navodilom, ki pravi, da naj bi postavil le naslovno vprašanje vsakega sklopa simptomov, in v primeru, da bolnik potrdi prisotnost neželenega učinka v sklopu, naštel posamezne neželene učinke.

Farmacevti bi naj popisali vsa zdravila, ki jih je bolnik prejemal od 1. marca do sedanje izdaje. Zdravila se običajno izdajajo za obdobje treh mesecev, zato smo postavili časovni okvir šestih mesecev z namenom, da bi pridobili podatke za vsaj dve izdaji pred sedanjo. Nekateri farmacevti so zdravila popisali za krajše obdobje, kar je nekoliko otežilo pregled sočasne terapije in ugotavljanje, ali je šlo pri bolniku za pričetek antihipertenzivne terapije, zamenjavo zdravila ali za dodatek k terapiji. V nekaterih primerih farmacevti niso vpisali odmerkov zdravil, nekateri niti za aktualno terapijo. Podatki o odmerjanju nam povedo, ali je pri bolniku prišlo do spremembe terapije, zmanjšanje odmerka pa lahko nakazuje na neželene učinke.

V primerih, ko farmacevt ni vpisal datumov prve in druge izdaje novo uvedenega zdravila, je bilo to mogoče razbrati iz celotnega popisa zdravil. Pojavil pa se je primer, ko je navedel datuma prve in druge izdaje zdravila, ni pa teh dveh izdaj oziroma na novo uvedenega zdravila navedel na seznamu celotnega popisa zdravil, zato je bilo nemogoče ugotoviti, katero je dejansko novo zdravilo.

V nekaterih primerih ni bila označena verjetnosti, da so neželeni učinki posledica drugih zdravil, in ne novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije. Bolnikova ocena verjetnosti, da neželeni učinki so oziroma niso posledica novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije nam lahko pomaga pri ocenjevanju povezave med uvedbo novega zdravila in pojavom neželenih učinkov.

5.3.3 Predlogi za izboljšavo vprašalnika

Menimo, da je vprašalnik vsebinsko ustrezen, predvsem glede nabora in organiziranosti neželenih učinkov v sklope. Mogoče bi bile izboljšave v oblikovanju in možnostih podajanja ocene verjetnosti, da je simptom posledica jemanja novega zdravila. Lestvica verjetnosti bi

lahko bila natančneje definirana npr. 1 (sploh ni verjetno), 2 (malo verjetno), 3 (verjetno), 4 (zelo verjetno).

Največjo težavo pri izvedbi pilotne študije je predstavljalo to, da farmacevti niso beležili vseh bolnikov, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem, zato bi bilo morda smiselno, da se dikcija *"Zabeležite prav vsakega bolnika, ki je prejel novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije sedaj drugič, ne glede na to, ali je opazil neželen učinek, ali ne"* doda ne le v navodila, temveč tudi v uvod vprašalnika. Hkrati bi lahko že v začetku vprašalnika, pred simptomatskimi sklopi, dodali vprašanje, ali so se neželeni učinki sploh pojavili, farmacevt pa bi obkrožil DA ali NE. Na ta način bi morda preprečili selektivno beleženje le tistih bolnikov, pri katerih so se neželeni učinki pojavili.

Pod točko 27, ki od farmacevta zahteva, da navede vsa zdravila, ki so bila izdana od 1. marca, bi lahko poudarili, naj obvezno navede tudi novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije. Za analizo je namreč to ključen podatek.

5.4 NAČRTOVANJE VZORCA PACIENTOV IN FARMACEVTOV Z NAMENOM OCENE POJAVNOSTI NEŽELENIH UČINKOV

Ocenili smo, da magister farmacije takega bolnika, ki ustreza vključitvenim kriterijem, obravnava enkrat do dvakrat tedensko. Ob sodelovanju 90 magistrov farmacije bi bilo 1000 bolnikov obravnavanih v približno dveh mesecih.

V pilotni študiji je sodelovanje potrdilo 19 farmacevtov. Po naši oceni bi ti farmacevti v štirih tednih lahko obravnavali približno 100 bolnikov. Odziv v praksi se z našo oceno ni skladal, saj so farmacevti obravnavali kar desetkrat manj bolnikov. Vzroke lahko iščemo v napačni oceni števila bolnikov, ki jim je na novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije. Verjetneje je vzrok v nezavzetem in nepravilnem izvajanju raziskave s strani farmacevtov.

5.5 PILOTNA ŠTUDIJA

5.5.1 Razlogi za majhen odziv farmacevtov

Vabila za sodelovanje smo poslali po elektronski pošti približno 50 magistrom farmacije oziroma lekarnam, kjer naj bi se po naših informacijah izvajala farmacevtska skrb na področju hipertenzije. Sodelovanje v pilotni študiji je sprva potrdilo 5 magistrov farmacije. Vabila k sodelovanju smo poslali še enkrat, skupaj z obrazložitvijo, zakaj smo k sodelovanju v raziskavi povabili farmacevte, ki se ukvarjajo s farmacevtsko skrbjo na področju hipertenzije in prejeli 19 pozitivnih odzivov farmacevtov oziroma lekarn.

Najpogostejši razlog za nesodelovanje v raziskavi s strani magistrov farmacije je bilo pomanjkanje časa in preobremenjenost. Magistri farmacije so najbolj deficitaren zdravstveni poklic v slovenskem zdravstvu, saj dosegajo le 42,53% števila farmacevtov na 100.000 prebivalcev v primerjavi z EU. Magister farmacije v Sloveniji na leto izda več kot 25.000 receptov za zdravila in več kot dvakrat presega povprečje EU, ki znaša 12.000 receptov na leto na magistra farmacije (85). Statistika vsekakor kaže na preobremenjenost slovenskih farmacevtov. Farmacevti so v osnovi plačani za izdajo zdravil, zato je njihov dohodek odvisen od števila izdanih receptov in s tem, ko skušajo obdelati zadostno število receptov, jim ostane (pre)malo časa za dodatne aktivnosti v lekarni, kot je npr. farmacevtska skrb.

Vendar pa so v pilotni študiji sodelovali moderatorji farmacevtske skrbi. Bistvo le te je prepoznavanje, reševanje in preprečevanje težav, povezanih z zdravili. Program farmacevtske skrbi za hipertenzijo naj bi bil namenjen predvsem:

- bolnikom z neurejenim krvnim tlakom,
- bolnikom, ki so začeli z zdravljenjem zaradi povišanega krvnega tlaka in
- bolnikom, ki so zamenjali ali spremenili zdravljenje povišanega krvnega tlaka z zdravili.

Če odštejemo bolnike iz prve postavke dobimo bolnike, ki jim je bilo uvedeno novo zdravilo za zdravljenje hipertenzije, oziroma točne tiste bolnike, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem naše raziskave. Če je torej varnost zdravil ena izmed ključnih postavk farmacevtske skrbi, kamor bi lahko uvrstili tudi odkrivanje in spremljanje neželenih učinkov, nas odziv farmacevtov v naši pilotni študiji nekoliko preseneča. Če upoštevamo še dejstvo, da so v načrtovanem vzorcu bolnikov tisti, ki naj bi bili za program farmacevtske skrbi še posebej primerni, se pojavi vprašanje, kako in v kolikšni meri se farmacevtska skrb v Sloveniji dejansko izvaja.

Poleg pomanjkanja časa so prisotne tudi druge ovire za izvajanje farmacevtske skrbi, Farmacevti se soočajo tudi s pomanjkanjem povračila stroškov, pomanjkanjem kompetenc, pomanjkanjem prostora, ki bi zagotavljal primerno raven zasebnosti pri pogovoru z bolnikom, slabimi odnosi z zdravniki ter občutkom, da bolniki dodatnih farmacevtovih aktivnosti ne potrebujejo (86).

Pomanjkanja časa oziroma preobremenjenost farmacevtov je težje rešljiv problem, vendar pa bi si lahko farmacevt dobro organiziral svoj delovni čas in v kolikor ne bi mogel bolniku nameniti potrebnega časa ob njegovem obisku, bi ga lahko v času manjše obremenjenosti v določenem časovnem obdobju po izdaji zdravila na recept poklical po telefonu in ga

povprašal, ali je zadovoljen z zdravilom in ali je morda opazil neželene učinke. Če bi vsak lekarniški farmacevt dnevno poklical tri bolnike, ki jim je izdal zdravilo na recept, bi tako na leto dobili ogromno povratnih informacij o zdravilih. Poleg tega pa bi se zaradi pogovora s farmacevtom pri bolnikih morda nekoliko izboljšala complianca, ki je pri bolnikih s hipertenzijo še kako problematična, neželeni učinki bi bili odkriti v večji meri in večkrat morda celo preprečeni.

Novejše lekarne imajo poseben prostor, namenjen svetovanju, ki omogoča pogovor med farmacevtom in bolnikom v zasebnosti, vendar pa mnogo lekarn takega prostora nima. Nekateri neželeni učinki, npr. impotenca pri moških, lahko pri bolnikih zbuja nelagodnost in o njih ne bodo govorili s farmacevtom, v kolikor nimajo nudene zasebnosti.

Pomanjkanje povračila stroškov zagotovo vpliva na motiviranost farmacevtov in bi bili v primeru, da so za dodatne aktivnosti ustrezno plačani, bolj stimulirani in bi dodatno skrb za bolnike izvajali v večjem obsegu. Na področju neželenih učinkov ne gre le za samoiniciativno delovanje farmacevtov, saj jih k poročanju neželenih učinkov zavezuje zakon. Kljub temu je delež neželenih učinkov, poročan s strani farmacevtov, zanemarljiv, pri čimer je vprašljivo, ali se pri svoji vsakodnevni praksi dejansko srečujejo s tako malo primeri bolnikov z neželenimi učinki.

Lekarniški farmacevt se najverjetneje sooča s pomanjkanjem znanja na področju neželenih učinkov zdravil, poleg tega operira z omejenimi podatki o bolniku. Farmacevtu so na razpolago le določene informacije o bolniku, tiste, ki jih dobi s KZZ oziroma mu jih bolnik posreduje sam, zato verjetno pogosto težko oceni, ali gre za neželeni učinek zdravila. Dobrodošlo bi bilo tesnejše sodelovanje med lekarniškimi farmacevti in zdravniki. Farmacevt bi po potrebi konzultiral zdravnika, kadar bi potreboval dodatne informacije, in obratno.

Potrebno je poudariti, da je farmacevt bolniku najbolj dostopen zdravstveni delavec, kar mu daje možnost, da bi se bolnik ob težavah, povezanih z zdravili najprej obrnil nanj. Farmacevt ne bi smel čakati na pobudo z bolnikove strani, temveč sam pritegniti bolnika k svetovanju. Vendar pa kaže, kar je videti med drugim tudi v rezultatu pilotne študije, da so farmacevti v slovenskih lekarnah premalo samoiniciativni in svojega potenciala, ki ga imajo kot strokovnjaki za zdravila, ne izkoriščajo.

5.5.2 Primeri bolnikov, ki so jih farmacevti obravnavali v pilotni študiji

Primer št. 1

Bolnici je bil uveden Amlopin (amlodipin) v odmerku 10 mg enkrat na dan, kot dodatek k terapiji s Concorjem (bidoprolol). Iz popisa zdravil lahko razberemo, da je ob drugi izdaji prejela Amlopin v odmerku 5 mg. Bolnica je dobra dva meseca pred uvedbo prenehala z jemanjem Diuverja (torasemid). Poročala je o otekanju okončin in ocenila kot zelo verjetno, da je neželeni učinek posledica jemanja Amlopina. Ni pa ocenila verjetnosti, da je neželeni učinek posledica jemanja drugega zdravila.

Najverjetneje so bile otekline nog posledica jemanja Amlopina. SmPC Amlopina navaja otekline kot zelo pogoste. Poleg tega je bil odmerek Amlopina ob uvedbi 10 mg, ob drugi izdaji pa 5 mg, kar kaže, da je bolnica po uvedbi Amlopina opazila neželeni učinek ter ponovno obiskala zdravnika, ki ji je odmerek znižal. Obstaja pa možnost, da ima bolnica težave z edemi okončin zaradi ukinitve diuretika.

Primer št. 2

Bolniku sta bili uvedeni dve zdravili za zdravljenje hipertenzije Prestance (perindopril/amlodipin) v odmerku 10 mg/10 mg in Tonocardin SR (doksazosin) v odmerku 4 mg. Zdravilo Prestance je bolnik ob drugi izdaji prejel v odmerku 10 mg/5 mg. Novo uvedeni zdravili sta nadomestili terapijo z Irumedom (lizinopril) in Adalat Orosom (nifedipin). Bolniku je bil v času pilotne študije uveden tudi Coryol (karvedilol). Uveden je bil v odmerku 6,25 mg dvakrat dnevno, ob drugi izdaji, le štiri dni za prvo, je bil odmerek 6,25 mg enkrat dnevno. Ob sedanjí izdaji, ko je bolnik Prestance in Tonocardin SR v lekarni prejel drugič, je zdravilo Coryol (karvedilol) prejel tretjič, zato ga farmacevt ni obravnaval kot novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije. Bolniku je bil v času pilotne študije, približno dva tedna pred sedanjim obiskom, uveden tudi Edemid (furosemid).

Farmacevt je bolnika povpraševal po neželenih učinkih, za katere meni, da so posledica jemanja zdravil Tonocardin SR in Prestance. Bolnik je poročal o slabem počutju, utrujenosti in zaspanosti ter ocenil, da so manj verjetno posledica novih zdravil, o otekanju okončin kot zelo verjetni posledici uvedbe novih zdravil ter o zaprtju in spremembah z odvajanjem ali izgledom blata, ki ju je ocenil na lestvici verjetnosti s številom 2. Bolnik je menil, da so neželeni učinki malo verjetno posledica jemanja drugih zdravil.

Zaradi uvedbe več zdravil je težko pripisati neželene učinke posameznemu zdravilu. Periferni edemi so najverjetneje posledica tako jemanja Tonocardina kot Prestance, saj so pri obeh zdravilih pogosti, bolnik je zdravili ocenil kot zelo verjeten razlog za pojav tega neželenega učinka, zdravilu Prestance pa je zdravnik znižal odmerek z 10 mg/10 mg na 10 mg/5 mg. Edemid je bil najverjetneje uveden prav zaradi korekcije tega neželenega učinka. Nespecifični neželeni učinki (slabo počutje, utrujenost in zaspanost) so lahko posledica tako jemanja Tonocardina SR, pri katerem je slabo počutje pogosto ali pa Coryola. Slednjemu je zdravnik znižal odmerek, razlog zato pa bi lahko bili neželeni učinki, kot je utrujenost, ki je pri Coryolu zelo pogosta. Pri jemanju Tonocardina SR občasno poročajo o zaprtju, zato je pri obravnavanem bolniku mogoče, da je neželeni učinek posledica tega zdravila.

Primer št. 3

Bolnica je predhodno prejemale zdravila za zdravljenje hipertenzije Coryol (karvedilol) in Rawel SR (indapamid). Novo uvedeno zdravilo Exforge HCT (amlodipin, valsartan in hidroklorotiazid), v odmerku 5 mg/160 mg/ 12,5 mg, je tako predstavljalo zamenjavo predhodne terapije. Vzrok zamenjave najverjetneje niso bili neželeni učinki, temveč odločitev zdravnika, da uvede fiksno kombinacijo zaviralca kalcijevih kanalčkov, zaviralca angiotenzinskih receptorjev in diuretika. Fiksne kombinacije zdravil so zelo uspešne in zaželeno v zdravljenju hipertenzije, z njimi se lahko izboljša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.³⁸ Bolnici je bil v času pilotne študije uveden tudi antidepresiv Amyzol (amitriptilin).

Bolnica je poročala o naslednjih neželenih učinkih:

- Suha usta, verjetnost, da je neželeni učinek posledica novo uvedenega zdravila je 3,
- Slabost, verjetnost 3,
- Bruhanje, verjetnost 2,
- Zaprtje, verjetnost 2,
- Spremembe z odvajanjem ali izgledom blata, verjetnost 2,
- Zadrževanje urina, verjetnost 2,
- Mišični krči, verjetnost 1.

Bolnica je menila, da je manj verjetno, da so neželeni učinki posledica jemanja drugih zdravil (stopnja 2).

SmPC zdravila Exforge HCT navaja gastrointestinalne simptome (suha usta, slabost, bruhanje, in spremenjen ritem in narava odvajanja) kot občasne, zaprtje se pojavlja redko.

Tudi mišični krči in motnje uriniranja se pri bolnikih, ki jemljejo Exforge HCT občasno pojavljajo. Te neželene učinke zdravila povzroča predvsem amlodipin, ki pa je v fiksni kombinaciji v nizkem odmerku. Bolnici je bil skupaj z novim zdravilom za zdravljenje hipertenzije uveden Amyzol, ki zelo pogosto povzroča suha usta in zaprtje, pogosto slabost, bruhanje in zadrževanje urina ter občasno drisko. Kljub temu, da je bolnica menila, da ni zelo verjetno, da so vzrok simptomom katera izmed zdravil, ki jih prejema, najverjetneje je šlo za neželene učinke zdravil. Zaradi hkratne uvedbe dveh zdravil je zelo težko ugotoviti, katero zdravilo je vzrok pojavu neželenih učinkov, vendar pa so bolj verjetno posledica uvedbe antidepresiva in ne zdravila za zdravljenje hipertenzije.

Primer št. 4

Bolnica že dalj časa prejema Lorista H (losartan in hidroklorotiazid), novo zdravilo je bilo uvedeno kot dodatek k terapiji. Podatka o zdravilu nimamo, saj je farmacevt navedel le datuma prve in druge izdaje, ni pa navedel imena novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije. Bolnica poleg tega dalj časa prejema še Aspirin protect in Ibuprofen. Bolnica je navajala utrujenost, glavobol, bolečine v prsih, udih in v hrbtnem ali vratnem predelu, izpuščaj in druge spremembe na koži, suho kožo, suha usta, palpitacije in žejo. Poročani neželeni učinki niso značilni za zdravili Aspirin in Ibuprofen. Po mnenju bolnice je predvsem za bolečine v prsih, izpuščaje, suha usta in žejo verjetno, da so posledica jemanja novega zdravila za zdravljenje hipertenzije. Ker podatkov o zdravilu nimamo, je ocena povezave nemogoča.

Primer št. 5

Bolnici je bil na novo uveden Amlopin (amlodipin), v odmerku 5 mg. Iz popisa izdaj zdravil je razvidno, da je bolnica dalj časa prejemale zdravilo Enap (enalapril), zdravnik pa je odmerek enalapрила teden dni pred uvedbo Amlopina povečal in ga je bolnica začela prejemati v največjem dnevnem odmerku (40 mg). Iz pridobljenih podatkov ni mogoče ugotoviti, ali je bil ob uvedbi Amlopina odmerek Enapa znižan. Lahko je zdravnik najvišji odmerek Enapa ocenil kot neučinkovit ter namesto njega predpisal Amlopin, čeprav je to glede na časovno sosledje manj verjetno (Amlopin je bolnica prvič prejela le 6 dni po izdaji Enapa v odmerku 40 mg).

Ob tem je prejemale tudi Eltroxin (levotiroksin), Sanval (zolpidem), Lekadol, Nitrolingual (gliceriltrinitrat), Aspirin protect in Lexaurin (bromazepam).

Bolnica je farmacevtu poročala o bolečinah v mišicah ali sklepih, posebej je poudarila pekočo bolečino v mečih (kar je farmacevt posebej zabeležil pod točko 22), pri čimer je menila, da je neželeni učinek zelo verjetno posledica jemanja novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije. Navajala je tudi rdečico, motnje razpoloženja in potenje, vendar jih je ocenila kot malo verjetne posledice jemanja novega zdravila. Omenjeni neželeni učinki, z izjemo rdečice se pri Amlodipinu pojavljajo občasno. Bolnica je ocenila, da so neželeni učinki zelo verjetno posledica drugih zdravil. Neželeni učinki so pri večjih odmerkih zdravil bolj pogosti, zato bi lahko Enap prispeval k pojavu neželenih učinkov. Pri jemanju Enapa so pogosto poročali o depresiji, občasno pa o zardevanju. Zdravljenje s Sanvalom običajno traja od nekaj dni do dveh tednov, zato je najverjetneje z njim prekinila še pred uvedbo Amlopina. SmPC-ji ostalih zdravil neželenih učinkov, ki jih je navedla bolnica, ne navajajo.

Bolečine v mečih, pa tudi potenje so najverjetneje posledica uvedbe Amlopina, medtem ko je lahko vzrok motnjam razpoloženja in rdečici tudi povišan odmerek Enapa.

Primer št. 6

Farmacevt bolnika ni zaznal v skladu z navodili, ob drugi izdaji zdravila, je pa v pogovoru z njim ugotovil, da je ob uvedbi novega zdravila za zdravljenje hipertenzije doživel neželeni učinek zdravila, zato je podrobneje opisal primer.

Septembra je bil pacientu namesto Prenesse 8 mg izdan Voxin 8mg, ko je pacient zdravilo nekaj dni jemal je ugotavljal zvonjenje v ušesih, tlak pa je bil previsok, čeprav je bil ob jemanju Prenesse 8 mg ustrezno urejen. Zato se je pacient vrnil k zdravniku, da mu je predpisal recept za Prenesso 4 mg, začel je jemati 2 tableti in tlak je ponovno normalno urejen in pacient nima več šumenja v ušesih.

Zdravili Prenessa in Voxin vsebujeta isto učinkovino (perindopril) v enakem odmerku, razlikujeta se le v pomožnih snoveh. Gre za generični zdravili, zato sta SmPC-ja obeh zdravil enaka in navajata tinitus kot pogost neželeni učinek.

Generično zdravilo je bistveno podobno inovativnemu, ko ima kakovostno in količinsko enakovredno sestavo učinkovine, ko je v enaki farmacevtski obliki (ali v različnih peroralnih oblikah s takojšnjim sproščanjem) in ko je dokazana bioekvivalenca (če je potrebno), dokler se znanstveno ne dokaže pomembna razlika glede varnosti in učinkovitosti. Do te razlike lahko pride zaradi razlik pri uporabi pomožnih snovi in postopkov za izdelavo generičnega in inovativnega zdravila. Na samem začetku zdravljenja običajno ne nastopijo klinično pomembne razlike v varnosti in učinkovitosti med bistveno podobnima zdraviloma. Po določenem času pa se z določeno, po navadi zelo majhno verjetnostjo pojavijo z zdravilom

povezani problemi. Le-ti se lahko kažejo v obliki neustrezne učinkovitosti ali neželenih učinkov. Preobčutljivost na sestavine zdravila, farmakodinamična in farmakokinetična idiosinkrazija, specifične interakcije sestavin zdravila s hrano in drugimi zdravili, pa tudi sledovi nečistot in razgradnih produktov, lahko povzročijo pri bolniku neustrezen terapevtski odziv. Ker to velja tako za inovativno kot tudi za generično zdravilo, morata zdravnik in farmacevt bolnika spremljati in doseči njegov optimalni odziv na zdravilo. Zato ni pomembno, s katerim od bistveno podobnih zdravil začnemo zdravljenje, pomembneje je, da zamenjava poteka transparentno in da vključuje tako zdravnika kot tudi farmacevta, bolnik kot končni uporabnik pa je deležen strokovne razlage o umestnosti opravljene zamenjave (87).

Ob jemanju Prenesse je bil tlak ustrezno urejen. Po Prenesse za Voxin je bolnik opazil, da njegov tlak ni ustrezno znižan, poleg tega je trpel za zvonjenjem v ušesih. Po ukinitvi Voxina in vnovičnem pričetku jemanja Prenesse se je tlak uredil, zvonjenje v ušesih pa je prenehalo. Utemeljeno lahko sklepamo, da je v bolnikovem primeru je prišlo do klinično pomembne razlike v varnosti in učinkovitosti zdravil. Ne le, da zdravilo Voxin bolniku ni znižalo tlaka, temveč je povzročilo tudi neželeni učinek.

Primer št. 7

Bolniku je bilo na novo uvedeno zdravilo Concor (bisoprolol) v odmerku 5 mg. Zdravilo ni bilo predpisano zaradi povišanega krvnega tlaka. Concor je poleg hipertenzije indiciran tudi za zdravljenje koronarne srčne bolezni (angine pectoris). Bolnik že dalj časa prejema Aspirin protect 100 mg dnevno in Lekadol ob bolečinah ter zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni Novonorm (repaglinid) 0,5 mg trikrat dnevno in Glucophage (metformin) 1000 mg dvakrat dnevno.

Bolnik je poročal o glavobolu in mravljinčenju, vendar je menil, da sta neželena učinka malo verjetno posledica jemanja Concorja, in bolj verjetno posledica jemanja drugih zdravil. Njegova ocena verjetnosti je zanimiva, upoštevajoč dejstvo, da v začetku pogovora farmacevt bolniku razloži, naj opozori na tiste neželene učinke, ki bi lahko bili posledica jemanja novega zdravila in niso posledica drugih možnih razlogov.

Glavobol je mogoče pripisati jemanju Concorja, saj je ta neželeni učinek pogost. Glavobola SmPC-ji drugih zdravil ne navajajo. Mravljinčenje ni poznan neželeni učinek nobenega izmed zdravil, ki jih bolnik prejema. Obstaja možnost, da je katero izmed zdravil pri bolniku

povzročilo neželeni učinek, ki še ni poznan, vendar v tem primeru ni mogoče določiti, katero. Bolj verjetno se kot mravljinčenje kaže nevropatija zaradi sladkorne bolezni tipa 2.

Primer št. 9

Zdravilo Atacand plus v odmerku 16 mg/12,5 mg je bilo uvedeno kot zamenjava za Gopten (trandolapril). Ob tem bolnica prejema Aspirin protect v odmerku 100 mg, Ibuprofen 400 mg dvakrat dnevno in Concor COR 2,5 mg enkrat dnevno. Farmacevt je na vprašalniku označil vse neželene učinke, večina jih je bila ocenjena kot malo verjetna posledica novo uvedenega antihipertenziva. Kot dejansko prisotne neželene učinke smo upoštevali le tiste, ki so označeni kot bolj verjetna posledica novega zdravila. Bolnica je menila, da so se težave v ustni votlini verjetno, kašelj, nespečnost in otekline pa zelo verjetno pojavile zaradi jemanja novega zdravila. Ocenila je, da so druga zdravila malo verjeten razlog za pojav neželenih učinkov. Farmacevt je dodatno opisal primer. *Antihipertenziv Atacand plus 16/12,5 je bil na novo uveden zaradi stranskih učinkov, ki jih je povzročilo zdravilo Gopten 2 mg. Gospa se boljše počuti. Motečega kašlja ni več, gospa predpostavlja, da trenutno kašlja zaradi prehlada oz. okužbe, ki jo zdravimo z antibiotikom.*

Pri bolnici se je zaradi Goptena pojavil kašelj, ki je najpogostejši neželeni učinek ACE inhibitorjev. Po ukinitvi zdravila naj bi kašelj izginil. Vendar pa je bolnica poročala o kašlju kot zelo verjetni posledici novo uvedenega zdravila za zdravljenje hipertenzije, hkrati pa je farmacevtu povedala, da predpostavlja, da trenutno kašlja zaradi prehlada. Podatki delujejo kontradiktorno in težko sklepamo, kateremu zdravilu je bolnica pripisala neželene učinke, ki jih je poročala. Najverjetneje kašelj ni persistiral zaradi nove terapije, temveč je bolnica poročala neželeni učinek že ukinjenega Goptena. Tudi ostali neželeni učinki so bolj verjetno neželeni učinki Goptena. Predvsem otekline, ki jih je ocenila kot zelo verjetno posledico jemanja zdravila, se ob jemanju hidroklorotiazida, ki je komponenta Atacand Plusa, najverjetneje ne bi pojavljale.

Mogoče je, da farmacevt ni jasno razložil bolnici, naj ga opozori na neželene učinke zdravila, ki ga je takrat prejela drugič, po drugi strani pa je bila lahko bolnica preveč osredotočena na Gopten, ki ji je povzročal težave, in zato navedla neželene učinke, ki jih je povezovala z njim.

5.5.3 Težave pri izvajanju pilotne študije

Dojemanje termina pojavnosti

Vsak farmacevt je tekom svojega dodiplomskega izobraževanja gotovo slišal osnove farmakoepidemiologije, zato je pričakovati, da vsak farmacevt ve, da pojavnost izraža število novih primerov, ki se pojavijo v določenem časovnem obdobju. V pilotni študiji se je izkazalo, da temu ni tako, saj smo ugotavljali pojavnost neželenih učinkov, povratne informacije pa kažejo, da nekateri magistri farmacije ne razumejo termina pojavnost, saj so zabeležili le bolnike, pri katerih so se neželeni učinki pojavili, tistih, pri katerih se niso pojavili, pa ne. Dobljeni rezultat pilotne študije je prisotnost neželenih učinkov v osmih od devetih posredovanih primerov bolnikov, torej ne gre za pojavnost neželenih učinkov.

Farmacevti so prejeli naslovno pismo z naslovom *Vabilo k sodelovanju v raziskavi pojavnosti neželenih učinkov antihipertenzivov*, tudi v navodilih pa je bilo navedeno, naj v raziskavo vključijo vsakega bolnika, ki je prejel novo zdravilo za zdravljenje hipertenzije drugič. Morda bi bilo smiselno v navodilih farmacevtom posebej poudariti, oziroma v navodilo uvesti diktico "Zabeležite prav vsakega bolnika, ki je prejel novo uvedeno zdravilo za zdravljenje hipertenzije sedaj drugič, ne glede na to, ali je opazil neželen učinek, ali ne."

Vključevanje bolnikov ob prvi izdaji novega zdravila za zdravljenje hipertenzije

V primeru, da je farmacevt bolniku predstavil raziskavo že ob prvem prejemu novega zdravila, in ne ob drugem, kot je bilo predvideno, ter ga pozvali, da pride drugič po zdravila v isto lekarno, ni izvajal raziskave po protokolu, zato je rezultate take pilotne študije zelo težko ovrednotiti. Ti bolniki sicer v času trajanja pilotne študije niso prišli po zdravilo drugič, zato v pilotno študijo dejansko niso bili vključeni, v primeru daljšega izvajanja raziskave, pa bi se to zgodilo. Taki bolniki bi bili najverjetneje bolj pozorni na pojav neželenih učinkov. Ker raziskava temelji na principu odkrivanja neželenih učinkov, kot jih dojema bolnik in z njegovo pomočjo zaznava farmacevt v lekarni, bi lahko predstavljali nad-poročanje.

5.6 METODOLOŠKE POMANJKLJIVOSTI

5.6.1 Ocena pojavnosti neželenih učinkov na podlagi podatkov o pojavnosti in števila oseb na antihipertenzivni terapiji

Podatki o številu oseb

Pri izračunu števila neželenih učinkov smo uporabili podatke o številu oseb, ki so v letu 2008 prejemale katero izmed zdravil za zdravljenje hipertenzije. Pri tem ni šlo le za nove bolnike,

temveč vse osebe, ki so v tem letu prejemale katerega izmed zdravil za zdravljenje hipertenzije. Za ugotavljanje pojavnosti bi bilo smiselno uporabiti podatek o številu novih oseb na terapiji. Kljub vsemu je uporaba podatkov o številu vseh oseb upravičena, saj se neželeni učinki pogosteje pojavljajo tudi pri bolnikih, ki jim je bil zvišan odmerek, ti pa v podatek o številu novih oseb niso vključeni. Hkrati ni jasna opredelitev pojavnosti po MedDRA. Osnovo predstavljajo podatki iz kliničnih testiranj pred prihodom zdravila na trg, vendar se dopolnjujejo s podatki iz postmarketinške faze. Tako ni jasno opredeljeno, za kakšno časovno obdobje so podani in ali gre le za neželene učinke pri bolnikih, ki začnejo zdravilo prejemati na novo.

Metoda za računanje srednje vrednosti pojavnosti

Pri računanju srednjih vrednosti pojavnosti bi lahko uporabili tudi drugo metodo. Če je inkrement povečanja intervala 0,1, bi lahko za srednje vrednosti intervala $<1/10000$ uporabili srednjo vrednost $1/50000$ in za interval $>1/10$ srednjo vrednost $1/5$. Tako bi se izognili podcenjenosti rezultata na račun uporabe spodnje meje odprtega intervala, vendar menimo, da je metoda, ki smo jo uporabili bolj smiselna.

Podcenjen rezultat števila neželenih učinkov

Število neželenih učinkov, pridobljenih z opisano metodo je verjetno podcenjeno. Razlogov za to je več:

1. Podatki o številu oseb so bili delno pomanjkljivi. Ker so bili podatki zbrani za leto 2008, niso vključevali števila oseb za nekatera zdravila, verjetno tista, ki so dovoljenje za promet pridobila po letu 2008.
2. Pojavnost nekaterih neželenih ni znana. Tudi kadar SmPC navaja neželene učinke po MedDRA, v nekaterih primerih pojavnosti ne navaja, temveč so ti označeni z "*ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*".
3. Srednje vrednosti so nekoliko podcenjene, saj smo pri odprtem intervalu (več kot $1/10$) uporabili spodnjo mejo intervala, in ne srednjo vrednost.

Pomanjkljivo izobraževanje farmacevtov

Farmacevti so prejeli obširna pisna navodila za izvajanje raziskave, vendar je pilotna študija pokazala, da imajo težave z razumevanjem protokola, zato bi bilo potrebno posebno izobraževanje za farmacevte, kjer bi podrobneje predstavili epidemiološko ozadje, problem neželenih učinkov pri zdravilih za zdravljenje hipertenzije ter izvajanje raziskave.

6. SKLEP

● *Pregled neželenih učinkov v SmPC*

- SmPC-ji nekaterih zdravil neželenih učinkov ne navajajo po MedDRA, vendar so v procesu usklajevanja s smernico 'A Guideline on Summary of Product Characteristics', kot to zahteva Pravilnik o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini (Ur. list RS št. 109/2010).
- V SmPC-jih vlada velika neenotnost glede uporabe terminov ter navajanja in razvrstitve neželenih učinkov v organske sisteme.

● *Ocena pojavnosti neželenih učinkov na podlagi podatkov o pojavnosti in števila oseb na antihipertenzivni terapiji*

- Rezultati kažejo, da je na letni ravni mogoč pojav med 291.236 in 2.920.026 primerov neželenih učinkov, s srednjo vrednostjo 463.925.
- Na podlagi števila oseb, ki so v letu 2008 prejemale zdravila za zdravljenje hipertenzije je razvidno, da največ neželenih učinkov povzročijo zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, kar lahko pripišemo pogostemu predpisovanju zdravil iz te skupine.
- Med najpogostejše neželene učinke sodijo omotica (33423), astenija (27132), kašelj (21099), glavobol (20462), motnje vida (20301), utrujenost (16089), hipotenzija (13919) in diareja (10489).

● *Pilotna študija*

- Na podlagi vzorca v pilotni študiji ni bilo mogoče oceniti pojavnosti neželenih učinkov v praksi.
- Zagotoviti bi morali boljše izobraževanje sodelujočih farmacevtov pred izvedbo raziskave.

7 VIRI IN LITERATURA

1. Zakon o zdravilih in medicinskih pripomočkih, Ur.l. RS, št. 101/1999.
2. Pravilnik o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini, Ur.l. RS, št. 53/2006.
3. Pourseyed S et al. Adverse drug reactions in patients in an Iranian department of internal medicine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:104-10.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients (A Meta-analysis of Prospective Studies). *JAMA.* 1998;279:1200-1205.
5. de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf.* 2008;31:515-24.
6. Erkens JA, Panneman MMJ et al. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005; 14:795–803.
7. Pirmohamed M, James S, Meakin S. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital:prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15–19.
8. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Možina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clinical Pharmacology* 2009; 9:8.
9. Leone R, Sottosanti L et al. Drug-related deaths. An Analysis of the Italian Spontaneous Reporting Database. *Drug Safety* 2008; 31: 703-713.
10. Rottenkolber D, Schmiedl S et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 626–634.
11. Brvar M, Slana M, Možina H, Možina M. Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 330–338.
12. Zakon o zdravilih (ZZdr-1). Ur.l. RS, št. 31/2006.
13. González-Rubio F, Calderón-Larrañaga A et al. Underreporting of recognized adverse drug reactions by primary care physicians: an exploratory study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:1287-1294.
14. Moore TJ, Psaty BM, Furberg CD. Time to act on drug safety. *JAMA.* 1998 20;279:1571-3.
15. Jarernsiripornkul N, Kakaew W, Loalukkana W, Krska J. Adverse drug reaction monitoring: comparing doctor and patient reporting for new drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:240-5.
16. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, et al. Under-reporting of adverse drug reactions Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:483-8.
17. Kozamernik B. Spontaneous adverse drug reaction reporting: attitudes and practice of health care professionals and distributors in South East European region. *Farm Vestn* 2010; 61: 261–312.
18. Prešern A, Radoha Bergoč M. Poročanje o neželenih učinkih zdravil v letu 2010. *Farmakon.* 2011; številka 34-35

-
19. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13:457-64
 20. van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LT. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Social Adm Pharm.* 2005;1:126-33.
 21. Laaksonen R, Duggan C, Bates I. Performance of community pharmacists in providing clinical medication reviews. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1181-90.
 22. van Grootheest AC, Groote JK, de Jong-van den Berg LTW. Intensive monitoring of new drugs based on first prescription signals from pharmacists: a pilot study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12: 475–481.
 23. Gedde-Dahl A, Harg P, et al. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:999-1005.
 24. Doucette WR, McDonough RP, et al. Comprehensive medication therapy management: identifying and resolving drug-related issues in a community pharmacy. *Clin Ther.* 2005;27:1104-11.
 25. Shulman JI, Shulman S, Haines AP. The prevention of adverse drug reactions--a potential role for pharmacists in the primary care team?. *J R Coll Gen Pract.* 1981;31:429-34.
 26. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LT. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:205-10.
 27. Pisk N. Navade slovenskih starostnikov pri uporabi zdravil. *Farm Vestn* 2010;61:185–260.
 28. http://www.meddramsso.com/public_about_meddra.asp, dostopano 29.8.2011.
 29. JAZMP. Navodilo imetnikom dovoljenj za promet z zdravili glede elektronskega (E2B) poročanja o neželenih učinkih zdravil. Številka: 1472-0016/2009_01., 5.10.2009.
 30. www.ema.europa.eu/htms/human/qrd/docs/HappendixII.doc.
 31. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med.* 1966;65(4):629-40.
 32. Hurwitz N. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969;1:536-9.
 33. Accetto R, Žemva A, Dolenc P. Nadzor hipertenzije v Republiki Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 279-83.
 34. Olsen H, Klemetsrud T, et al. Adverse Drug Reactions in Current Antihypertensive Therapy: a General Practice Survey of 2586 Patients in Norway. *Blood Press.* 1999;8:94-101.
 35. Hazell L, Shakir SAV. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006; 29: 385-396.
 36. Cohen JS. Adverse drug effects, compliance, and initial doses of antihypertensive drugs recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference. *Arch Intern Med.* 2001;161:880-885.
 37. Accetto R, Brguljan-Hiti J, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije 2007. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 349–63.
 38. Zbornik: XV. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za arterijsko hipertenzijo. Portorož, 30. november – 1. december 2006.

-
39. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:169S-173S.
 40. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117:234-42.
 41. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 1998;18:171-88.
 42. Warner NJ, Rush JE. Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Drugs*. 1988;35 Suppl 5:89-97.
 43. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-92.
 44. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. *Drug Safety* 1999;21:23-33.
 45. Siragy HM. A current evaluation of the safety of angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:297-313.
 46. Fogari R, Zoppi A. A drug safety evaluation of valsartan. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:295-303.
 47. Mann R, Mackay F, Pearce G, et al. Losartan: a study of pharmacovigilance data on 14,522 patients. *J Hum Hypertens*. 1999;13:551-7.
 48. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SW. The safety of valsartan: results of a postmarketing surveillance study on 12881 patients in England. *J Hum Hypertens*. 2002;16:795-803.
 49. Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997;37:101-7.
 50. Šušteršič M, Bunc M. Nova spoznanja o reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskem sistemu in nove strategije njegove zavore. *Med Razgl* 2008;47:379–390.
 51. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tenox (amlodipin), Krka.
 52. Kennerfalk A, Lundborg P, Wallander MA. Felodipine safety evaluation: adverse event pattern. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15 Suppl 4:S106.
 53. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:455-61.
 54. Rang HP, Dale MM et al. *Pharmacology*. Fifth edition. Churchill Livingstone. 2003.
 55. Lorimer AR, Pringle SD. The safety of felodipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15:S85-9.
 56. Varrone J; Investigators of Study AML-NY-86-002. The efficacy and safety of amlodipine in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17:S30-3.
 57. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet*. 1997;349:594-8.
 58. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92:1326-31.

-
59. Pahor M, Guralnik JM, Salive ME et al. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am J Hypertens*. 1996;9:695-9.
60. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA*. 1995;274:620-5.
61. Zanchetti A. The calcium channel blocker controversy in perspective. *Cardiology*. 1997;88:S66-70.
62. Grossman E, Messerli FH. Long-term safety of antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006;49:16-25.
63. Epstein BJ, Vogel K, Palmer BF. Dihydropyridine calcium channel antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 2007;67:1309-1327.
64. Dobovišek J. Vloga blokatorjev alfa v zdravljenju hipertenzije. 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14. – 15. 10. 2005.
65. Wilt TJ, MacDonald R. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hypertrophy: an update. *Clin Interv Aging*. 2006;1:389-401.
66. Luther RR, Glassman HN, Sperzel WD et al. Terazosin: a new alpha 1-blocker for the treatment of hypertension: a review of randomized, controlled clinical trials of once-daily administration as monotherapy. *J Hypertens Suppl*. 1986;4:S494-7.
67. Bryson C, Psaty B. A Review of the Adverse Effects of Peripheral Alpha-1 Antagonists in Hypertension Therapy. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002;3:7.
68. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:399-405.
69. Walker R, Whittlessea C. Clinical pharmacy and therapeutics. Fourth edition. Churchill Livingstone, 2007.
70. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:859-73.
71. Schachter M. Moxonidine: a review of safety and tolerability after seven years of clinical experience. *J Hypertens Suppl*. 1999;17:S37-9.
72. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*. 2002;288:351-7.
73. Marshall AJ, Roberts CJ, Barritt DW. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br Med J*. 1976;1:1498-9.
74. Kržan M, Stanovnik L. Diuretiki. *Med Razgl* 2005;44:291–298.
75. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:259-73.
76. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000;319:10-24.
77. Čuk A. Na izsledkih temelječa medicina – I. Splošna načela. *Zdrav Vest* 2003;72:695-9.
78. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidencebased medicine: what it is and what it isn't. *Brit Med J* 1996;312:71–2.
79. Wiffen P. Evidence-based pharmacy. Radcliffe Publishing Limited; 2001.
80. Kus B, Razingar K, Sket D: Slovenski medicinski e-slovar, 4. izdaja; Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Lek d. d.
81. Kocjančič A: Klinična preiskava; Ljubljana: Littera picta; 2000.

-
82. Swartz M H: Textbook of physical diagnosis, 5th edition, History and examination; 2007
83. Bickley L S, Szilagy P G: Bate's guide to physical examination and history taking, 10th edition; 2009.
84. Kocjančič A, Mrevlje F, Stajer D: Interna medicina; Ljubljana: Littera picta; 2005.
85. Pisk N, Marc G, Čufar A in drugi. Nacionalna strategija vključevanja lekarništva in lekarniških farmacevtov v nadaljnji razvoj slovenskega zdravstvenega sistema. Slovensko farmacevtsko društvo; 2011.
86. Babnik M. Pogled laične javnosti na izvajanje in plačevanje storitev farmacevtske skrbi. Diplomaska naloga, Fakulteta za farmacijo; 2011.
87. Mrhar A. Zakaj so bistveno podobna zdravila med seboj zamenljiva? Zdrav vestn 2003; 72: 345–6.

PRILOGA

Ad. 4.2.1 Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije

Preglednica: Najpogostejši neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije

Neželeni učinek	Št. primerov na leto glede na srednje vrednosti pojavnosti
omotica	33423
slabost	27132
astenija	26278
kašelj	21099
glavobol	20462
motnje vida	20301
utrujenost	16089
hipotenzija	13919
diareja	10489
ortostatska disregulacija	9482
dispneja	9301
abdominalne bolečine	8815
bruhanje	8669
edem	8205
izpuščaj	7560
zaprtje	7404
hiperkaliemija	7347
bolečine v prsih	6849
bradikardija	6368
dispepsija	6307
motnje okusa	6191
mišični krči	6046
depresija	5796
sinkopa	5777
vrtočlavica	5653
tahikardija	4497
srbenje	4401
srčno popuščanje	4318
palpitacije	4049
aritmija	3976
parestezije	3793
zaspanost	3665
povečane vrednosti kreatinina	3544
hladne okončine	3397
bronhitis	3373
makulopapulozen izpuščaj	3336
angina pectoris	3321
motnje spanja	3172
bolečine v mišicah	3089

angioedem	2815
tinitus	2596
rdečina	2451
periferni edemi	2445
suha usta	2395
preobčutljivost	2394
prebavne motnje	2215
sinusitis	2208
izguba apetita	2137
okužbe dihal	2122
ledvična okvara	1996
ledvična odpoved	1890
povečane vrednosti holesterola	1886
nelagodje v trebuhu	1758
vnetje prebavil	1758
napenjanje	1729
rdečica	1660
anemija	1538
bolečine v okončinah	1525
koprivnica	1392
erektilna disfunkcija	1335
motnje uriniranja	1315
hiperglikemija	1287
okužbe sečil	1284
hiperurikemija	1233
poslabšanje srčnega popuščanja	1231
živčnost	1163
potenje	1151
epigastrična bolečina	1147
hipertrigliceridemija	1096
rinitis	1086
bolečina v hrbtu	1070
povečanje telesne mase	1065
zmanjšano solzenje	1008
Raynaudov fenomen	985
bolečina	975
astma	966
bronhospazem	958
povečane vrednosti jetrnih encimov	939
miokardni infarkt	909
hipoglikemija	903
draženje oči	892
anksioznost	879
hipokaliemija	877
pljučni edem	853
pljučnica	853
povečane vrednosti sečnine	829

periferna žilna bolezen	824
poslabšanje intermitentne klavdikacije	819
hipervolemija	807
preobremenitev s tekočino	802
zmanjšane vrednosti hemoglobina	778
poliurija	771
alopecija	746
slabo počutje	732
zamašen nos	710
zmedenost	707
bolezni sinusov	696
hemokoncentracija	671
zvišana telesna temperatura	608
cerebrovaskularni dogodek	567
pankreatitis	547
mišično-skeletna bolečina	543
hiponatriemija	540
tresenje	533
bolečine v sklepih	527
znižan hematokrit	518
motnje razpoloženja	498
želodčne težave	487
purpura	474
inkontinenca	435
motnje pri spolnosti	424
atrioventrikularne prevodne motnje	422
cistitis	422
atrioventrikularni blok	421
hiperplazija dlesni	416
gripi podobni simptomi	416
razdražen želodec	401
zmanjšana toleranca glukoze	388
laringitis	368
neustrezna urejenost sladkorne bolezni	365
poslabšanje protina	365
vročinski oblivi	362
zgaga	359
faringitis	345
zmanjšanje libida	336
ileus	326
hripavost	326
rinoreja	325
trombocitopenija	312
alergijske reakcije	300
gastritis	300
želodčna razjeda	294
proteinurija	294

mišična šibkost	288
povečane vrednosti bilirubina	282
povečanje vrednosti kreatinin-kinaze	278
nevropatija	277
očesne bolezni	274
halucinacije	273
virusna okužba	271
nenavadne sanje	264
nočne more	263
trombocitopenija	258
konjunktivitis	246
krvavitev iz nosu	245
vazodilatacija	229
bolečine v žlički	225
razdražljivost	220
eritromelalgija	217
občutek toplote	217
motnje spomina	216
preobčutljivost na svetlobo	214
ishemija miokarda	212
hepatitis	205
nemir	205
nokturija	203
protin	190
artropatija	185
letargija	181
dermatitis	181
angioedem črevesja	181
poslabšanje astme	172
poslabšanje obstoječe proteinurije	172
zvišanje pankreatičnih encimov	172
eksfoliativni dermatitis	171
hipostezija	170
motnje koordinacije	169
poslabšanje srčnega bloka	167
reverzibilna katatonija	167
zmanjšana zmožnost koncentracije	167
žeja	167
levkopenija	162
multiformni eritem	159
možganska kap	145
mrzlica	145
vaskulitis	143
hipomagneziemija	136
siljenje na bruhanje	131
stopnjevanje intermitentne klavdikacije	131
periferna ishemija	130

bolečine v očeh	126
disfagija	126
depersonalizacija	126
pogostejše uriniranje	124
eozinofilija	113
psoriaza	106
motnje elektrolitskega ravnovesja	99
zlatenica	97
lichen planus	96
agranulocitoza	93
dehidracija	87
toksična epidermalna nekroliza	82
spremenjene vrednosti jetrnih testov	78
disurija	73
glikozurija	73
holestaza	72
poslabšanje angine pectoris	72
motnja ravnotežja	71
edem obraza	71
hipokloremija	67
hipokalcemija	67
hipovolemija	67
bulozen eritem	67
metabolna alkaloz	67
intersticijski nefritis	67
migrena	66
nevtropenija	61
ginekomastija	60
otekline v sklepih	59
sistemski eritematozni lupus	57
kožne reakcije	56
hematurija	55
bulozni eksantemi	53
glositis	51
dihalna stiska	51
alergijske kožne reakcije	48
suha koža	46
atrijska fibrilacija	45
okvara sluha	44
blok veje snopa	44
kožni vaskulitis	43
povečan apetit	43
spremenjeni miselni procesi	43
ekhimoza	43
bolečina v kolku	42
bolečine v rami	42
fibrilacija ventriklov	42

fibromialgija	42
hemoliza	42
ksantopsija	42
nelagodje v žrelu	42
panične motnje	42
respiratorna kongestija	42
sternalgija	42
vnetje žleze slinavke	42
zobobol	42
okornost	42
nekrotizirajoči angilitis	42
apatija	40
psoriazi podoben izpuščaj	40
jetrna odpoved	39
Stevens-Johnsonov sindrom	38
gingivitis	36
kalkulozni holecistitis	36
pekoč občutek	36
pancitopenija	36
izpadanje las	34
stomatitis	33
pljučni infiltrati	33
oligurija	33
vnetje zgornjih dihal	33
pemfigus	33
alergijski alveolitis	30
limfadenopatija	30
depresija kostnega mozga	30
vznemirjenost	29
avtoimunske bolezni	29
okvara jeter	28
šok	28
eozinofilna pljučnica	27
aftozne razjede	23
alergijsko povzročeni hepatitis z reverzibilnim povečanjem ravni jetrnih encimov	22
miastenija gravis	21
motnje perifernega krvnega obtoka	21
hiperlipidemija	19
sprememba navad pri odvajanju blata	18
hipoperfuzija	17
oniholiza	17
žilna stenoza	17
poslabšanje obstoječih psoriatičnih lezij	16
trebušni krči	16
odpoved srca	16
poslabšanje Raynaudove bolezni	16

poslabšanje že obstoječega akutnega razsejanega eritematoznega lupusa	9
hiperkalcemija	8
kožni erimatozni lupus	8
holecistitis	7
tetanija	7
bledica	6
zvečanje vrednosti LDH	6
bolečine v mišicah in sklepih	6
ezofagitis	6
oteklina spolovila	4
bolečina v parotidni žlezi	4
sedacija	4
zadrževanje urina	4
poslabšajo psoriazo	4
nočna dispneja	4
pjučni infarkt	4
pljučna embolija	4
hipertenzija	4
hematemeza	3
blefaritis	3
edem veznice	3
ihthioza	3
kongenitalna malformacija arterij	3
kostne bolečine	3
mioklonus	3
motnja levkocitov	3
motnja trombocitov	3
poškodba	3
varikozne vene	3
razbarvanje kože	3
akne	3
angiopatija	3
azotemija	3
faringolaringealna bolečina	3
izgubljanje telesne mase	3
priapizem	2
astmatska dispneja	2
psihoze	2
Peyroniejeva bolezen	2
poslabšanje psoriaze	2
keratokonjunktivitis	2
disestezija	2
intermitentna klavdikacija	2
kožne reakcije podobne luskavici	2
piskanje pri dihanju	2
herpes simpleks	2

kolaps	2
epizode neme miokardne ishemije	2
negotovost	2
poslabšanje obstoječe miokardne ishemije	2
prehodna retinalna ishemija	2
solzenje	2
začasna slepota	2
poslabšanje srčne odpovedi	1
povečana diureza	1
hiperkinezija	1
poslabšanje bronhospazma	1
ekstrapiramidni simptomi	1
abdominalna distenzija	1
aftozni stomatitis	1
arterijska tromboza v nogah	1
bolečine v ušesih	1
zastoj srca	1
riganje	1
zmanjšan pretok skozi jetra in ledvica	1
hiter nastop srčnega bloka	1
galaktoreja	1
nenadna smrt	1
prehodna ishemija	1
traheobronhitis	1
spahovanje	1
distonični sindromi	1
horeoatetoza	1
izbruh ali poslabšanje Eaton-Lambertovega sindroma	1
izbruh ali poslabšanje napredovale Duchennove mišične distrofije	1
Parkinsonov sindrom	1
povečanje koncentracij prolaktina	1
sinusni zastoj z asistolijo	1
pielonefritis	1
klinično pomembne spremembe v serumskih koncentracijah lipidov	0
poslabšanje ali ponoven izbruh intermitentne klavdikacije	0
poslabšanje ali ponoven izbruh miastenije gravis	0
sladkorna bolezen	0
hiperestezije	0
kongestija sinusov	0
možganska krvavitev	0
nihanje krvnega tlaka	0
ortostaza	0
zvišanje gamaglobulina	0

zvišanje lipaze	0
črno blato	0
paranoični sindrom	0
poslabšanje luskavice	0
nazofaringitis	0
pordela beločnica	0
kardiogeni šok	0
nefrotski sindrom	0
uremija	0
petehije	0
hipertonija	0
holestatski hepatitis z nekrozo	0
disfazija	0
manjše povečanje vrednosti hemoglobina	0
rane v ustih	0
kožni psevdolimfom	0
zaviranje delovanja kostnega mozga	0
hipotermija	0
pooperativne krvavitve	0
reaktivacija peptičnega ulkusa	0
nategi in raztrganine ligamentov	0
nategi in raztrganine mišic	0
nategi in raztrganine mišičnih tetiv	0
blodnje	0
manjša serumska vrednost holesterola LDL	0
manjša serumska vrednost skupnega holesterola	0
manjša serumska vrednost trigliceridov	0
vpliv na vrednost glukoze v krvi in koncentracije inzulina	0
poslabšanje katapleksije	0
zvečanje razmerja med holesterolom HDL ter skupnim holesterolom	0
poslabšanje delovanja ledvic	0
kutani psevdolimfom	0
serumska bolezen	0
agresivnost	0
akutna cirkulacijska odpoved z izgubo zavesti	0
alergijski bronhitis	0
alergijski hepatitis	0
amnezija	0
anurija	0
bezoar	0
bolečina v kitah	0
bolečina, podobna angina pectoris	0
bolezni prostate	0
bolezni ustne votline	0
cerebralna ishemija	0

cerebrovaskularne motnje	0
cirkulatorni kolaps	0
čustvena nestabilnost	0
edem grla	0
eritem obraza	0
hipertenzivna kriza	0
hipokloremična alkaloz	0
insuficienca gastroezofagealnega sfinktra	0
ishemična možganska kap	0
jetrna ciroza	0
jetrna encefalopatija	0
kardiorespiratorni zastoj	0
kardiovaskularna bolezen	0
pljučna kongestija	0
krvavitev	0
laringospazem	0
levkocitoklastični vaskulitis	0
levkocitoza	0
sindrom ohlapne šarenice	0
miozitis	0
mišična togost	0
motnje pozornosti	0
motnje akomodacije očesa	0
motnje mikcije	0
motnje v presnavljanju maščob	0
nekardiogeni pljučni edem	0
nenavadno vedenje	0
nenormalne vrednosti glukoze v krvi	0
nenormalne vrednosti holesterola v krvi	0
nenormalne vrednosti kalcija v krvi	0
nenormalne vrednosti magnezija v krvi	0
nenormalne vrednosti sečne kisline v krvi	0
nenormalne vrednosti trigliceridov v krvi	0
neustrezno izločanje antidiuretskega hormona	0
neželeni učinki na hemodinamiko ledvic	0
nizka telesna temperatura pri starejših	0
obarvanje kože	0
občutek teže	0
okvara psihomotoričnih sposobnosti	0
oteklina jezika	0
olfaktorne motnje	0
porast titra protijedrnih protiteles	0
poslabšanje ali ponoven izbruh psoriaze	0
pospešena sedimentacija eritrocitov	0
povišana telesna temperatura z vnetim grlom	0
rabdomioliza	0
razjeda črevesja	0

retrogradna ejakulacija	0
sekundarna kompenzacijska metabolična alkaloz	0
sepsa	0
serozitis	0
sialoadenitis	0
sprememba apetita	0
sprememba telesne mase	0
strah	0
suho grlo	0
testasti edemi	0
tipljiva purpura	0
tromboza	0
vnetje nosne sluznice	0
zapoznela ejakulacija	0
zmanjšanje ravni HDL holesterola	0
zvečanje ravni HDL holesterola	0
zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi	0
lihenoiden izpuščaj	0

Ad. 4.2.3 Število neželenih učinkov glede na učinkovino

Preglednica: Najpogostejši neželeni učinki glede na učinkovino

Učinkovina	Število neželenih učinkov glede na srednje vrednosti pojavnosti
enalapril	106687
karvedilol	56980
ramipril	47392
enalapril in hidroklorotiazid	45250
perindopril	31611
amlodipin	27286
bisoprolol	20673
doksazosin	20070
losartan in hidroklorotiazid	15297
perindopril in indapamid	11035
fozinopril	9147
verapamil	8692
metoprolol	8110
ramipril in hidroklorotiazid	7195
lacidipin	6895
propranolol	6634
losartan	5411
furosemid	3443
nifedipin	2870
valsartan	2545
trandolapril	2463
irbesartan	2422
moksonidin	1864
kandesartan	1351
verapamil in trandolapril	1277
kaptopril	1236
diltiazem	1104
indapamid	1025
irbesartan in hidroklorotiazid	1014
atenolol	845
telmisartan	813
bisoprolol in hidroklorotiazid	803
sotalol	802
lizinopril	766
nebivolol	632
telmisartan in hidroklorotiazid	419
kandesartan in hidroklorotiazid	386
fozinopril in hidroklorotiazid	384
rezerpin, dihidroergokristin in klopamid	198
cilazapril	189
valsartan in hidroklorotiazid	155
nitrendipin	119

pindolol in klopidogrel	112
lerkanidipin	111
prazosin	62
zofenopril	60
eplerenon	49
nimodipin	41
aliskiren	0

Vprašalnik: Neželeni učinki zdravil za zdravljenje hipertenzije

Vprašanje pacientu: Ali ste zdravilo* že jemali in ga dobili le enkrat, kar pomeni, da ste sedaj drugič v lekarni z receptom za to zdravilo. * zdravilo: mišljen je antihipertenziv, ki ga pokažete po sprejemu recepta Če DA, potem pacienta povabite k sodelovanju.

Vabilo pacientu: Glede na zdravila, ki jih imate predpisana na novo, vas vljudno vabimo k sodelovanju v raziskavi Fakultete za farmacijo, ki jo izvajamo tudi v naši lekarni. Postavili bi vam nekaj vprašanj s katerimi bi opredelili morebitne neželene učinke, ki so se vam mogoče pojavili zaradi uporabe vaših zdravil. Z udeležbo v raziskavi boste pripomogli k boljšemu svetovanju in varnosti uporabe zdravil. Informacije zbiramo v anonimni obliki.

Navodilo pacientu: V nadaljevanju vam bom navedel(-la) nabor neželenih učinkov za katere pa ni nujno, da se sploh lahko pojavljajo z vašim zdravilom. Prosim, da nas opozorite na tiste neželene učinke, ki ste jih opazili ob pričetku jemanja svojega zdravila in menite, da bi lahko bili posledica jemanja zdravila in niso posledica drugih možnih razlogov.

Najprej navedite ime skupine neželenih učinkovine, nato navedite vse specifične neželene učinke v posamezni skupini. Pacient naj oceni tudi verjetnost, da je neželeni učinek posledica novo uvedenega zdravila (lestvica 1-4). Pri tem 1 pomeni, da je neželeni učinek malo verjetno, 4 pa zelo verjetno posledica neželenega učinka.

1. Težave s slabim počutjem, utrujenostjo ali zaspanostjo?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ slabo počutje	1	2	3	4
☐ utrujenost	1	2	3	4
☐ zaspanost	1	2	3	4

2. Bolečine?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ glavobol	1	2	3	4
☐ zobobol	1	2	3	4
☐ obraza	1	2	3	4
☐ v očeh ali ušesih	1	2	3	4
☐ v grlu ali požiralniku	1	2	3	4
☐ v prsih	1	2	3	4
☐ v trebuhu	1	2	3	4
☐ v mišicah ali sklepih	1	2	3	4
☐ v udih	1	2	3	4
☐ v hrbtnem ali vratnem predelu	1	2	3	4

3. Težave s kožo, lasmi ali nohti?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ izpuščaj in druge spremembe na koži	1	2	3	4
☐ spremembe barve kože	1	2	3	4
☐ srbenje	1	2	3	4
☐ suha koža	1	2	3	4
☐ spremembe las	1	2	3	4
☐ spremembe nohtov	1	2	3	4

4. Težave z očmi ali ušesi?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ težave z vidom	1	2	3	4
☐ dvojni vid	1	2	3	4
☐ solzenje ali suhe oči	1	2	3	4
☐ rdeče oči	1	2	3	4
☐ težave s sluhom	1	2	3	4
☐ zvonjenje v ušesih	1	2	3	4

* Če bolnik pove, da se mu temni pred očmi, označi na vprašanju št. 9

5. Težave v predelu nosu, ust ali grla?

5. Težave v predelu nosu, ust ali grla?		Zaradi novih zdravil?			
☐ zamašen nos	nos	1	2	3	4
☐ izcedek iz nosu		1	2	3	4
☐ krvavitev iz nosu		1	2	3	4
☐ težave v ustni votlini	usta	1	2	3	4
☐ suha usta		1	2	3	4
☐ motnje okušanja		1	2	3	4
☐ kašelj	grlo	1	2	3	4
☐ hripavost		1	2	3	4

6. Bledico ali rdečico obraza?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ bledica	1	2	3	4
☐ rdečica	1	2	3	4

7. Občutek težkega dihanja ali piskanja pri dihanju?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ občutek težkega dihanja	1	2	3	4
☐ piskanje pri dihanju	1	2	3	4

8. Občutek neprijetnega utripanja srca ali razbijanja srca v prsih ?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ občutek neprijetnega utripanja	1	2	3	4

9. Se vam kdaj vrti ali temni pred očmi? *

	Zaradi novih zdravil?			
☐ vrtoglavica ob vstajanju iz	1	2	3	4
☐ vrtoglavica brez vstajanja	1	2	3	4
☐ težave z ravnotežjem	1	2	3	4
☐ temnitve pred očmi	1	2	3	4

10. Težave s spominom ali koncentracijo?

	Zaradi novih zdravil?			
☐ težave s spominom	1	2	3	4
☐ motnje koncentracije	1	2	3	4

11. Težave z razpoloženjem ali spanjem?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>motnje razpoloženja</i>	1	2	3	4
☐	<i>nervoza</i>	1	2	3	4
☐	<i>nespečnost</i>	1	2	3	4
☐	<i>nočne more</i>	1	2	3	4
☐	<i>težave s spominom ali koncentracijo</i>	1	2	3	4

12. Povišano telesno temperaturo ali težave povezane z občutkom vročine ali mraza?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>povišana telesna temperatura</i>	1	2	3	4
☐	<i>vročinski oblivi</i>	1	2	3	4
☐	<i>potenje</i>	1	2	3	4
☐	<i>mrzlica</i>	1	2	3	4
☐	<i>hladne okončine</i>	1	2	3	4

13. Oteklina na kateremkoli delu telesa?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>otekline</i>	1	2	3	4
☐	<i>otekanje okončin</i>	1	2	3	4
☐	<i>otekline obraza</i>	1	2	3	4

14. Motnje v zaznavanju dotika ali mravljinčenje?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>motnje v zaznavanju dotika</i>	1	2	3	4
☐	<i>mravljinčenje</i>	1	2	3	4

15. Pretirano občutljivost na svetlobo

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>pretirana občutljivost na svetlobo</i>	1	2	3	4

16. Spremembo telesne mase, apetita ali žeja?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>spremembe telesne mase</i>	1	2	3	4
☐	<i>sprememba apetita</i>	1	2	3	4
☐	<i>žeja</i>	1	2	3	4

17. Prebavne motnje ali težave pri odvajanju blata?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>težave pri požiranju</i>	1	2	3	4
☐	<i>zgaga</i>	1	2	3	4
☐	<i>slabost</i>	1	2	3	4
☐	<i>bruhanje</i>	1	2	3	4
☐	<i>driska</i>	1	2	3	4
☐	<i>zaprtje</i>	1	2	3	4
☐	<i>napenjanje</i>	1	2	3	4
☐	<i>spremembe v zvezi z odvajanjem ali izgledom blata</i>	1	2	3	4

18. Spremembe ali bolečine pri odvajanju urina?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>spremembe v pogostosti</i>	1	2	3	4
☐	<i>spremembe v količini urina</i>	1	2	3	4
☐	<i>spremembe v barvi urina</i>	1	2	3	4
☐	<i>uhajanje urina</i>	1	2	3	4
☐	<i>zadrževanje urina</i>	1	2	3	4
☐	<i>uriniranje ponoči</i>	1	2	3	4
☐	<i>bolečine pri odvajanju urina</i>	1	2	3	4

19. Težave pri spolnosti?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>težave pri spolnosti</i>	1	2	3	4

20. Težave z mišicami ali skepi?

			Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>mišična šibkost</i>	<i>mišice</i>	1	2	3	4
☐	<i>mišični krči</i>		1	2	3	4
☐	<i>okorelost</i>	<i>skepi</i>	1	2	3	4
☐	<i>otekline sklepov</i>		1	2	3	4

21. Težave pri gibanju ali tresenje?

		Zaradi novih zdravil?			
☐	<i>motnje gibanja</i>	1	2	3	4
☐	<i>prehodne ohromelosti</i>	1	2	3	4
☐	<i>tresenje</i>	1	2	3	4

22. Navedite morebitne druge neželene učinke, ki ste jih opazili in bi lahko bile posledica jemanja zdravila?

		Zaradi novih zdravil?			
		1	2	3	4

23. Vam je zdravnik predpisal to zdravilo zaradi povišanega krvnega tlaka?

☐	<i>da</i>
☐	<i>ne</i>

24. Spol?

☐	<i>ženski</i>
☐	<i>moški</i>

25. Starostna kategorija?

☐	<i>pod 18</i>
☐	<i>18 - 30</i>
☐	<i>31 - 40</i>
☐	<i>41 - 50</i>
☐	<i>51 - 65</i>
☐	<i>več kot 65</i>
☐	<i>ne želim odgovoriti</i>

26. Navedite datum prve izdaje na novo uvedenega antihipertenziva (predhodni obisk lekarne).

datum:

26. Navedite datum druge izdaje na novo uvedenega antihipertenziva (sedanji obisk lekarne).

datum:

27. Navedite vsa zdravila, ki so bila izdana od 1. MARCA do današnjega dne.

št.	Datum izdaje	Zdravilo (lastniško ime, oblika, jakost, pakiranje)	Odmerek vsaj za AKTUALNO terapijo
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

28. Navedite verjetnost, da so neželeni učinki (izpolnjuje, če so bili prisotni) posledica drugih zdravil, ki ste jih jemali, in ne novo uvedenih antihipertenzivov? Pacient naj oceni tudi verjetnost, da je neželeni učinek posledica drugega zdravila (lestvica 1-4). Pri tem 1 pomeni, da je neželeni učinek malo verjetno, 4 pa zelo verjetno posledica drugega zdravila.

Zaradi drugih zdravil?

1 2 3 4

Najlepša hvala za sodelovanje!

Podatki o farmacevtu:

Ime in priimek:

Lekarna:

