

# Povijest praćenja nuspojava lijekova u Hrvatskoj

## *History of Adverse Drug Reaction Reporting in Croatia*

**IGOR FRANČETIĆ**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb

**SAŽETAK** Program spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova SZO-a (Program) započeo je 1970. godine nakon što je u SAD-u završio Pilot-program praćenja nuspojava lijekova koji je bio potaknut svima znanom talidomidskom katastrofom. U jesen 1974. godine priključili smo se kao 18. zemlja Programu praćenja nuspojava lijekova SZO-a. U početku rada Nacionalnog centra važno je bilo proširiti znanje o nuspojavama lijekova i tako potaknuti liječnike i farmaceute na suradnju. Nacionalni je centar u početku djelovanja prikupljao prijave nuspojava neposredno od liječnika i farmaceuta iz cijele zemlje. Radi toga je tiskan jednostavan obrazac kako bi se olakšao posao prijaviteljima. Nakon što bismo pregledali svaku prijavu i utvrdili jesu li navedeni svi važni podaci te ocijenili stupanj povezanosti nuspojave i lijeka koji je prijavljen kao njezin uzrok (za ocjenu povezanosti koristili smo se Karchevom i Lasagninom kategorizacijom) svaka se prijava prenosila na upitnik SZO-a i slala u Centar SZO-a. Važno je naglasiti da je svaki liječnik ili farmaceut prijavitelj nuspojave dobio osobno pismo koje je u počecima sastavio ili profesor Vrhovac ili ja kao njegov zamjenik. Pismo je sadržavalo podatke o nuspojavi i lijeku koji je prijavljen kao uzrok nuspojave te preporuke o mogućim drugim terapijskim postupcima za određenog bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI:** praćenje nuspojava, Nacionalni centar za praćenje nuspojava, obrazac za prijavu nuspojava, osobno pismo

**SUMMARY** WHO Program for spontaneous adverse drug reactions (ADR) monitoring started in 1970. WHO Program followed a Pilot program for ADR monitoring organized in the USA and initiated by the well known talidomide catastrophe. In 1974, we joined the WHO Program as the 18th participating country. At the very beginning our main task was to disseminate and spread the knowledge and unbiased information on ADR in order to stimulate both physicians and pharmacists to start reporting ADRs to the National Center. The National Center for ADR collected reports from the entire country during the first few years. For that purpose, a simple reporting form was printed and distributed throughout the country. Each report was checked for completeness and any causality relationship between the drug and ADR was estimated using the Karch and Lasagna method. Every report was translated, a WHO form was filled out and sent to Uppsala WHO Center. It is important to note that each reporting physician or pharmacist received a personal letter with relevant data on the drug that caused ADR and advice on alternative drugs that may be used by that particular patient.

**KEY WORDS:** ADR monitoring, National Center for ADR monitoring, ADR report form, personal letter

### Organizirano praćenje nuspojava



Organizirano praćenje nuspojava lijekova u nas počinje 1974. g. Te je godine u Zagreb došao profesor Jan Venulet u svojstvu predstavnika Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) utvrditi ispunjava li Jugoslavija uvjete da se pridruži Programu spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova. Taj se program počeo provoditi 1970. godine nakon što je u SAD-u završio Pilot-program praćenja nuspojava lijekova potaknut svima znanom talidomidskom katastrofom. Prema pravilima SZO-a, Programu SZO-a nova se zemlja može priključiti samo ako ispunjava određene uvjete (jedan Nacionalni centar koji osniva Ministarstvo zdravstva, financijska neovisnost o farmaceutskoj indu-

striji, stalno zaposlena osoba-administrator). Zahvaljujući utjecaju dr. Save Zlatića, kao i činjenici da je Klinička farmakologija zaslugom profesora Božidara Vrhovca bila najrazvijenija u Hrvatskoj, tadašnji Savezni sekretarijat za zdravstvo (pandan današnjeg Ministarstva zdravstva) Jugoslavije ulogu Nacionalnog centra dodijelio je Centru za lijekove Zavoda za organizaciju i ekonomiku zdravstva Hrvatske. Istodobno je operativni dio poslova Nacionalnog centra za praćenje nuspojava lijekova preuzeo Zavod za kliničku farmakologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb. Pročelnik Zavoda za kliničku farmakologiju profesor Božidar Vrhovac imenovan je voditeljem Nacionalnog centra. Kao specijalizant Kliničke farmakologije u Zavodu

za kliničku farmakologiju prisustvovao sam sastanku održanom s profesorom Venuletom u Centru za lijekove Zavoda za organizaciju i ekonomiku zdravstva koji se tada nalazio u Amruševoj ulici. Zavod je kasnije preseljen u „Zagrepčanku“ u Savskoj ulici gdje se pod drugim nazivom nalazi i danas. Profesor Venulet potanko je provjeravao formalne i sadržajne aspekte rada Centra za lijekove Zavoda za kliničku farmakologiju, kao i dokumente na temelju kojih je bilo jasno da Savezni komitet za zdravstvo Jugoslavije povjerava ulogu Nacionalnog centra za praćenje nuspojava lijekova Centru za lijekove u Zagrebu. Bilo je zanimljivo vidjeti u najmanju ruku čuđenje profesora Venuleta nad činjenicom da je Savezni komitet za zdravstvo ulogu Nacionalnog centra „prepustio“ ustanovi u Zagrebu. Profesor Venulet došao je iz Poljske i znao je kako funkcionira centralizirana vlast tadašnjih istočnoeuropskih i srednjoeuropskih zemalja. Nakon dva dana provjeravanja i upoznavanja s radom Centra za lijekove i Zavoda za kliničku farmakologiju profesor Venulet nam je priopćio da ispunjavamo uvjete i da će u tom smislu izvijestiti ured SZO-a u Genevi.

U jesen 1974. godine priključili smo se kao 18. zemlja Programu praćenja nuspojava lijekova SZO-a.

Uz boravak profesora Venuleta vezan je i događaj koji mi se duboko urezao u pamćenje, a jedan je kamenčić u mozaiku koji čini sliku dr. Save Zlatića kao izuzetne osobe i čovjeka čvrstog karaktera. Kao predstavnik SZO-a profesor Venulet bio je zaprepašten što smo cijela dva dana sjedili u prostoriji Centra za lijekove u Amruševoj ispunjenoj dimom cigareta. U to je vrijeme dr. Zlatić bio strastveni, gotovo fanatični pušač te je pušio 40 – 60 cigareta na dan. Na završnom dijelu sastanka profesor Venulet je nježno i pristojno, ne želeći uvrijediti domaćina, upozorio na štetnost pušenja. Dr. Zlatić je shvatio da je to pristojan način prigovora i od sljedećeg dana više nije nikada zapalio nijednu cigaretu. Činjenica da je dr. Zlatić prestao pušiti obradovala je profesora Vrhovca, inače zakletog protivnika pušenja. No stvarnu korist osjetili su mr. pharm. Radovan Damaška, od samih početaka tehnički urednik časopisa Pharmaca, i gđa Neda Voćanec, administratorica od osnivanja zaposlena u Nacionalnom centru – osobe koje su dotad cijele dane bile osuđene na pasivno pušenje.

Teško je opisati radost koju smo osjetili u trenutku kada smo dobili obavijest da Nacionalni centar može početi s predviđenim aktivnostima i radom na praćenju nuspojava lijekova. Uz veselje možda je još važnije sjećanje na entuzijazam koji nas je tada ispunjavao.

## Rad Nacionalnog centra za praćenje nuspojava lijekova

U početku rada Nacionalnog centra važno je bilo proširiti znanje o nuspojavama lijekova i tako potaknuti liječnike i farmaceute na suradnju.

SLIKA 1. Rubrika Nuspojave lijekova u časopisu Pharmaca (1)

Nuspojave lijekova																																									
<b>KOMPLIKACIJE PRI KEMOTERAPIJI S VAKCINOM BCG</b>	<b>UZROCI AKUTNOG TOKSIČNOG ZATAJIVANJA BUBREGA</b>																																								
Autori izvješuju o 82 bolesnika koji su bolovali od solidnih neoplazama, a koji su liječeni BCG vakcinom. Intradermalnu aplikaciju BCG samog ili s nekom tumor-vakcinom bolesnici su dobro podnosili. No pri injiciranju BCG-vakcine direktno u tumor često su nastupile komplikacije. Te su se komplikacije očitovali u kliničkoj slici koja je nalik na influencu. Temperatura je nekih bolesnika (16 od 25) porasla sve do 40° C. Zapažene su i smetnje u funkciji jetre u 6 bolesnika, a žutica u 3 bolesnika. Intervencija s izonijazidom brzo je odstranila te komplikacije.	Toksikološka klinika u Parizu daje pregled iskustava iz godine 1967. do 1972. Od ukupno 5000 otrovanja zapaženo je kod 160 bolesnika toksično akutno zatajivanje bubrega. U 33 slučaja radilo se o otrovanju primarno nefrotoksičnim supstancijama:																																								
(Sparks, F. C., Silverstein, M. J., Hunt, J. S., Haskell, C. M., Pilch, Y. H., Morton, D. L., New. Engl. J. Med., 289:827, 1973.)																																									
<b>SMETNJE NA OČIMA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA</b>																																									
Nakon transplantacije bubrega redovito se apliciraju kortikosteroidi i azatoprin. Tu se često javljaju komplikacije na očima (katarakta, glaukom, citomegalije-virus-refinitis). Hovland i Ellis našli su na 10 bolesnika od njih 26 kojima je transplantiran bubreg supkapsularnu stražnju kataraktu. Po statistici Portera ta se pojava zapaža na 9 od 39 bolesnika. Te se komplikacije na očima u obliku katarakta mnogo prije zapažaju nego što se pojavljuju pri liječenju kroničnog poliartritisisa kortikosteroidima. Vjerojatno je to zbog primjene većih doza pri transplantaciji bubrega. Terapija kortikosteroidima vrlo rijetko dovodi do povišenja intraokularnog tlaka. Citomegalija-virus-refinitis uočio je Proter na 2 od 39 takvih bolesnika.																																									
(Todorow, A., Médecine et Hygiène 31:1804, 1973.)																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Supstancija</th> <th>Broj slučajeva</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metali</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  živa</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>  arsen</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>  zlato</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Otapala</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  ugljič-tetraklorid</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>  tetrakloretan</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>  metanol</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>  Etilenglikol</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>  Citotoksici (cianid itd.)</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>  Hemalizirajuće supstancije</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>  Antibiotici</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    kolistin</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>    cefaloridin</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>  Analgetici</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    aminofenazon</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Indirektna nefrotoksičnost zabilježena je u 113 bolesnika kod kojih je toksična supstancija uzrokovala primarno smetnje cirkulacije ili smetnje metabolizma vode i elektrolita. Te su pojave sekundarno uzrokovala akutno zatajivanje bubrega. Primarna akutna kardijalna insuficijencija digitalis, aintifibrilansi, triciklički spojevi, trikloretilen, CO</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Primarna hipovolemija s prolaznim znojenjem: nitrofenoli, salicilati, amfetamin, opijum</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Primarno pomanjkanje dovoda vode i elektrolita: sedativi, digitalis</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Supstancija	Broj slučajeva	Metali		živa	6	arsen	4	zlato	1	Otapala		ugljič-tetraklorid	2	tetrakloretan	1	metanol	1	Etilenglikol	1	Citotoksici (cianid itd.)	3	Hemalizirajuće supstancije	9	Antibiotici		kolistin	1	cefaloridin	2	Analgetici		aminofenazon	1	Indirektna nefrotoksičnost zabilježena je u 113 bolesnika kod kojih je toksična supstancija uzrokovala primarno smetnje cirkulacije ili smetnje metabolizma vode i elektrolita. Te su pojave sekundarno uzrokovala akutno zatajivanje bubrega. Primarna akutna kardijalna insuficijencija digitalis, aintifibrilansi, triciklički spojevi, trikloretilen, CO	23	Primarna hipovolemija s prolaznim znojenjem: nitrofenoli, salicilati, amfetamin, opijum	15	Primarno pomanjkanje dovoda vode i elektrolita: sedativi, digitalis	10
Supstancija	Broj slučajeva																																								
Metali																																									
živa	6																																								
arsen	4																																								
zlato	1																																								
Otapala																																									
ugljič-tetraklorid	2																																								
tetrakloretan	1																																								
metanol	1																																								
Etilenglikol	1																																								
Citotoksici (cianid itd.)	3																																								
Hemalizirajuće supstancije	9																																								
Antibiotici																																									
kolistin	1																																								
cefaloridin	2																																								
Analgetici																																									
aminofenazon	1																																								
Indirektna nefrotoksičnost zabilježena je u 113 bolesnika kod kojih je toksična supstancija uzrokovala primarno smetnje cirkulacije ili smetnje metabolizma vode i elektrolita. Te su pojave sekundarno uzrokovala akutno zatajivanje bubrega. Primarna akutna kardijalna insuficijencija digitalis, aintifibrilansi, triciklički spojevi, trikloretilen, CO	23																																								
Primarna hipovolemija s prolaznim znojenjem: nitrofenoli, salicilati, amfetamin, opijum	15																																								
Primarno pomanjkanje dovoda vode i elektrolita: sedativi, digitalis	10																																								
	151																																								

Današnjim liječnicima i farmaceutima činit će se nevjerojatnim da je u počecima rada Nacionalnog centra uobičajena reakcija predstavnika farmaceutske tvrtke za čiji je lijek prijavljena nuspojava ili liječnika koji je taj lijek godinama propisivao bila „to nije moguće, naš lijek nema nuspojava“, ili „ja taj lijek propisujem godinama i nikada nisam zapazio nijednu nuspojavu“. Nerijetko su slijedile žestoke i žučljive reakcije na tekstove o nuspojavama lijekova, bilo onih prijavljenih iz zemlje ili onih iz izvještaja Centra SZO-a koje smo redovito dobivali. Ti su tekstovi bili redovito objavljeni u časopisu Pharmaca u posebnoj rubrici: Nuspojave lijekova (slika 1.) (1).

Stajalište farmaceutske industrije i medicinske profesije promijenilo se od tih dana, no valja znati da do te promjene nije došlo spontano. Uložen je velik napor da se na mnogobrojnim primjerima jakih nuspojava prihvati činjenica da su one neizbježna cijena primjene svakog lijeka.

Nacionalni centar u početku djelovanja prikupljao je prijave nuspojava neposredno od liječnika i farmaceuta iz cijele zemlje. U tu svrhu tiskan je jednostavan obrazac kako bi se olakšao posao prijaviteljima (slika 2.) (2).

Nakon što bismo pregledali svaku prijavu i utvrdili jesu li navedeni svi važni podaci te ocijenili stupanj povezanosti

SLIKA 2. Upitnik Nacionalnog centra za nuspojave, verzija 2 (2)

Nacionalni (jugoslavenski) upitnik za prijavu nuspojave lijeka  
(druga verzija)

**CENTAR ZA LIJEKOVE**  
41001 Zagreb  
Savska cesta 41/VII, p. p. 913

**UPITNIK ZA NUSPOJAVE**  
(vidi Upute na stražnjoj strani). Nuspojava je svaka štetna ili neželjena reakcija na lijek koji je dat u uobičajenoj dozi

Oznaka za bolesnika (1)	Pošiljalac: ime i prezime liječnika s adresom radnog mjesta (2)
Spol	težina
	visina
Godine starosti	
Lijek (3) <small>(pod lijekom se podrazumijevaju i infuzione tokućine, krv, kontrastna sredstva, anestetici itd.)</small>	
Dnevna doza i način primjene (4)	
Koliko dugo je bolesnik uzimao lijek, datum (5)	
Razlog primjene lijeka (6)	
Ostali primijenjeni lijekovi (7)	
Nuspojava (datum početka, opis) (8)	
Event. laboratorijski podaci koji govore u prilog postojanja nuspojave	
Podaci o event. prethodnim reakcijama na isti ili na druge lijekove	
Liječenje nuspojave:	
Ishod: ozdravljenje trajno oštećenje smrt nuspojava u toku nepoznato	Datum i potpis:

nuspojave i lijeka koji je prijavljen kao njezin uzrok (za ocjenu povezanosti koristili smo se Karchevom i Lasagninom kategorizacijom (3)) svaka se prijava prenosila na upitnik SZO-a i slala u Centar SZO-a. Prenošenje podataka s našeg upitnika na formular SZO-a, a što je podrazumijevalo i prevođenje na engleski jezik, predano je i kvalitetno za sve vrijeme rada Nacionalnog centra pri Zavodu za kliničku farmakologiju obavljala gđa Neda Voćanec. Svojim izuzetnim radom od samih početaka Nacionalnog centra gđa Neda je postala ikona Centra i zaslužna za vrlo prislan kontakt i s Centrom SZO-a u Uppsali i s prijaviteljima nuspojave. Važno je naglasiti da je svaki liječnik ili farmaceut prijavitelj nuspojave dobio osobno pismo koje je u počecima sastavio profesor Vrhovac ili ja kao njegov zamjenik. Pismo je sadržavalo podatke o nuspojavi i lijeku koji je prijavljen kao uzrok nuspojave te preporuke o mogućim drugim terapijskim postupcima za određenog bolesnika (slika 3.) (2).

Dakako, u to doba nije bilo interneta i podatke za odgovore prijaviteljima crpili smo iz izvještaja Centra SZO-a ili iz

SLIKA 3. Osobno pismo Nacionalnog centra za praćenje nuspojave prijavitelju

Osobno pismo prijavitelju nuspojave

NP-117/81 6.7.1981.

Poštovani kolega,

Zahvaljujemo na prijavi nuspojave, i ovime Vam "vraćamo" informacije. Metoklopramid izaziva ekstrapiramidalni sindrom i to prilično često. Ta nuspojava je prijavljena registru Svjetske zdravstvene organizacije 48 puta prošle godine, a 392 puta u prethodnom 12-godišnjem razdoblju. I u našoj zemlji je ta nuspojava prijavljena već desetak puta što govori da bi taj lijek naročito djeci trebalo primjenjivati sa većom kritičnošću. Treba naglasiti da je kod predisponiranih osoba i jedna doza dovoljna da izazove distonične tegobe. Nuspojave ampicilina i njegovih derivata kod bolesnika sa infekcijskom mononukleozom veoma su česte. Dakako to se tiče toksoalergijskog egzantema. Ta nuspojava koja se tumači promijenjenom reaktivnošću limfocita zapravo je razlog da se uvijek posebno naglašava da primjena ampicilina i njegovih derivata kod upala ždrijela i grla nije opravdana. Bez obzira na infekcijsku mononukleozu osip i multififormni eritem relativno su česte nuspojave ampicilina i amoksisicilina. Zbog njih je ampicilin dosta visoko u listi lijekova koji izazivaju promjene na koži. Osip je prijavljen nakon primjene ampicilina 298 puta prošle godine, a 5404 puta u prethodnom 12-godišnjem razdoblju. Za amoksisicilin ti brojevi iznose 227 i 1110, a multififormni eritem daleko je rjeđi, za ampicilin 3 odnosno 86 puta, a za amoksisicilin 7 odnosno 34 puta. Toksoalergijski egzantem benzilpenicilin je izazvao prema podacima SZO 22 puta prošle godine, a 203 puta u prethodnom 12-godišnjem razdoblju - dakako to su prijavljeni brojevi, pravu incidenciju je nemoguće odrediti. Osim mogu izazvati svi lijekovi koje je dobivao Vaš bolesnik Kr.De. Prema registru SZO kloramfenikol je bio prijavljen kao uzrok te nuspojave prošle godine 5, a u 12-godišnjem razdoblju 226 puta; za metilfenobarbital (Phemiton) postoji samo jedna prijava prošle godine; fenobarbital to izaziva češće, 9 odnosno 215 puta. Treba naglasiti da ova dva lijeka mogu stupiti u interakciju jer pod određenim uvjetima u određenih bolesnika kloramfenikol može inhibirati mikrosomne enzime jetre i tako dovesti do povišenih supraterepijskih koncentracija fenobarbitala u organizmu.

Još jednom zahvaljujemo na poslanim prijavama nuspojave, uz srdačan pozdrav.

Za Jugoslavenski odbor za praćenje nuspojave lijekova

stručne literature koja nam je bila dostupna zahvaljujući biblioteci kojom je raspolagao Zavod za kliničku farmakologiju. Pretplatu za časopise (NEJM, Lancet, CPT, BMJ, JAMA i dr.), kojima je raspolagala naša biblioteka, plaćali smo sredstvima od kliničkih pokusa koja smo za tu svrhu stavljali na stranu. Na isti smo način kupovali i knjige koje su bile dragocjen izvor podataka o nuspojavama lijekova poput Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Meyler's Side Effects of Drugs, Therapeutic Drugs autora Sir Colina Dolleryja, Clinical Pharmacology D. Laurencea i P. Bennetta (kasnije prevedena na naš jezik pod uredništvom profesora Vrhovca) (3). Iz ovih se podataka vidi da Savezni komitet nije ispunio predviđenu obvezu financiranja Nacionalnog centra. Centru za praćenje nuspojave lijekova na području cijele Jugoslavije financijsku su potporu pružali Zavod za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Klinički bolnički centar Zagreb i tadašnji Sekretarijat za zdravstvo Hrvatske. Bez te potpore, usprkos entuzijazmu suradnika Nacionalnog centra, nemoguće bi bilo održati kvalitetu, dosljednost i kontinuitet stručnog kontakta s prijaviteljima nuspojave iz cijele Jugoslavije, s jedne strane, i Centra za praćenje nuspojave SZO-a u Uppsali, s druge. Svake se godine održavao sastanak predstavnika nacionalnih centara zemalja sudionica u Programu SZO-a. Sastanci su se uglavnom održavali u

Genevi te smo im naizmjenično prisustvovali profesor Vrhovac ili ja. Ti su sastanci, posebno za mene, bili vrlo važan oblik stručnog usavršavanja na području nuspojava lijekova, ali i upoznavanja mnogih kolega koji su se bavili istim aktivnostima u svojim zemljama. No uz zanimljive i poučne sastanke predstavnika nacionalnih centara profesor Vrhovac i ja odlazili smo držati predavanja o važnosti praćenja i prijavljivanja nuspojava po cijeloj Jugoslaviji. Nije potrebno podsjetiti na tadašnje mogućnosti i „udobnost“ putovanja pa smo često išli vlastitim automobilima (VW buba i Renault 4). U početku tih „prosvjetiteljskih“ nastupa predavanja je držao profesor Vrhovac, a ja slušao i učio kao što i pristoji učeniku. No, brže nego što sam ja to očekivao ili još manje želio došao je red da i ja držim predavanje. Svatko tko je ikad održao predavanje pred skupom kolega sjeća se svojega prvog predavanja pa ni ja nisam izuzetak. Usprkos detaljnoj pripremi i probi pred profesorom Vrhovcem strah je, naravno, bio prisutan, ali predavanje je dobro prošlo. Uz taj moj prvi nastup koji se odigrao u Tuzli vezan je i komentar kolege u raspravi koja je uslijedila nakon predavanja. Kako sam govorio i o nuspojavama antimikrobnih lijekova, sjećam se da sam naveo primjer osipa koji se često javlja uz, tada najpopularniji, antimikrobni lijek ampicilin, u bolesnika s infekcijskom mononukleozom. Naveo sam i podatak da pojava osipa u tih bolesnika može poslužiti u diferencijalnoj dijagnozi. Uglavnom, komentar starijeg kolege u vezi s ovim podatkom bio je kratak: „*Dragi kolega, more bit, a more i ne bit.*“ Zapamtio sam ovu kratku opasku, a u ovoj rečenici sadržane su sve dvojbe i sumnje kojima smo izloženi u kliničkoj medicini te ova rečenica ujedno i najsajetije opisuje fenomen nuspojava lijekova: „*svaka nuspojava more bit, a more i ne bit.*“

U poticanju liječnika i farmaceuta na prijavljivanje nuspojava lijekova koje zapaze u svojim bolesnika smatrali smo najvažnijim i najkorisnijim osobno pismo koje je svaki prijavitelj nuspojave dobio kao odgovor na svoju prijavu. Na taj je način svakom prijavitelju nuspojave bilo jasno da se ne radi samo o dodatnom administrativnom opterećenju, ispunjavanju još jednog od mnogobrojnih formulara, već da i sam prijavitelj ima neposrednu korist jer je u osobnom pismu nalazio nepristrane, najnovije podatke o nuspojavi i lijeku te tako širio znanje o racionalnom propisivanju lijekova. Ne treba zaboraviti da u to vrijeme strani stručni časopisi, kao i knjige iz kojih smo crpili podatke za odgovore prijaviteljima, a kojima je raspolagao Nacionalni centar, nisu bili dostupni kolegama, osobito onima iz manjih sredina. Posebno su u tom smislu bili korisni izvještaji o nuspojavama koje smo redovito dobivali iz Centra SZO-a u Uppsali. Najmarljivijim prijaviteljima kao nagradu za suradnju poklanjali smo godišnju pretplatu na časopis *Pharmaca* ili *Bilten o lijekovima KBC-a Zagreb* (ako se radilo o liječnicima

ili farmaceutima koji su radili u bolničkim ustanovama). S vremenom smo uspjeli postići da svaku prijavu nuspojave Liječnička komora boduje s 0,5 bodova u postupku obnove licencije za samostalan rad liječnika.

Aktivnost našeg Centra s vremenom je postajala sve intenzivnija i sredinom 80-ih održan je redoviti sastanak predstavnika nacionalnih centara zemalja sudionica u Programu SZO-a u Dubrovniku. Uz stručan uspjeh sastanka sudionici su vrlo uspješnim ocijenili i tzv. društveni dio čemu su uz naše južnjačko gostoprimstvo pridonijele i ljepote Dubrovnika. S povećanom aktivnošću na prikupljanju nuspojava lijekova pokazala se potreba za osnivanjem regionalnih centara u zemlji. U Ljubljani je takav centar vodio dr. Možina, u Beogradu dr. Simić, u Novom Sadu dr. Stanulović, u Skoplju dr. Nikodijević, a u Splitu dr. Bagatin.

Kako je Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova počeo s radom u jesen 1974. godine, te je godine prikupljeno 78 prijava. Prva je prijava pristigla iz Rijeke, a sljedećih je godina njihov broj rastao, da bi pred kraj rada Nacionalnog centra u Zavodu za kliničku farmakologiju 2004. godine bilo prikupljeno gotovo 1500 prijava (5, 6).

Osamostaljenjem Hrvatske Nacionalni centar za praćenje nuspojava lijekova postao je odgovoran za prikupljanje nuspojava lijekova koje su se dogodile u Hrvatskoj. Centar je sve do 2005. godine funkcionirao u Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb, a tada je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) preuzela funkciju Nacionalnog centra Hrvatske.

Tijekom 31 godine rada i djelovanja Nacionalnog centra pri Zavodu za kliničku farmakologiju broj kliničkih farmakologa u Zavodu znatno je porastao. Svi su oni bili uključeni u rad Nacionalnog centra (odgovaranje prijaviteljima, organiziranje i provođenje studija o nuspojavama lijekova, sastavljanje izvještaja koji su se slali Centru SZO-a, sastavljanje Periodičnih izvještaja o sigurnosti lijekova – PSUR-a potrebnih pri obnovi registracije lijekova u Hrvatskoj) pa se činilo logičnim da stručni dio posla oko nuspojava lijekova nastavi i dalje obavljati Zavod za kliničku farmakologiju, odnosno njegovi djelatnici. Međutim, ovaj je prijedlog HALMED glatko odbio.

Za one koji su pročitali ovaj sažeti prikaz povijesti praćenja nuspojave na ovom prostoru iznosim nekoliko osobnih stajališta temeljenih na dugogodišnjem iskustvu na području nuspojave lijekova. Živimo u vremenima kada je forma važnija od sadržaja. Prevodeći ovo na aspekt nuspojave lijekova, prevagnula je forma, tj. broj prikupljenih nuspojava, a sadržaj, stručna korist za prijavitelje, pao je u drugi plan.

Oduvijek se jedan od osnovnih prigovora koje su kritičari Programa SZO-a na prikupljanju spontanijih prijava nuspojave upućivali odnosio na slabu kvalitetu prijava (manjkavost laboratorijskih podataka, neprecizni klinički podaci i opis nuspojave i sl.). Mogućnost da bolesnici prijave nus-

pojavu u tom smislu sigurno neće povećati kvalitetu i vrijednost prijava, već će se samo povećati „šum“ u registrima prijavljenih nuspojava.

Mnogobrojni podaci o nuspojavama lijekova bez prave interpretacije unose zabunu i među liječnike i bolesnike. Nerijetko stoga liječnici odustaju od propisivanja indiciranog lijeka bojeći se moguće nuspojave za koju je, međutim, neizvjesno hoće li se dogoditi, a izvjesno je da bolesniku lijek treba. Bolesnici, s druge strane, čitajući odjeljak o nuspojavama u uputi o propisanom lijeku bez tumačenja liječnika ili, još gore, čitajući senzacionalističke članke u javnim glasilima, zbog straha od mogućih nuspojava slabije surađuju u terapiji.

Za razliku od davnih dana kada su nuspojave lijekova bile zanemarivane ili demantirane danas treba razumno i nepristrano baratati znanjem koje je o nuspojavama prikupljeno proteklih desetljeća kako bi se optimalno primjenjivali indicirani lijekovi bez nepotrebnog rizika ili straha bolesnika.

## LITERATURA

1. Nuspojave lijekova. *Pharmaca* 1975;13:151–60.
2. Francetić I. Magistarski rad, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, travanj 1981.
3. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *CPT* 1977;21:247–54.
4. Laurence DR, Bennett PN. Klinička farmakologija – znanstvene osnove praktične primjene lijekova s komentarom jugoslavenske materije medike. Uredio i prilagodio B. Vrhovac. III, obnovljeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 1988, str. 149–54.
5. Royer R. Side effects of drugs and pharmacovigilance. U: *Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill, London, 2000, str. 65–74.
6. Francetić I, Huić M. Nuspojave lijekova. U: *Klinička farmakologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2014, str. 207–14.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Igor Francetić  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Šalata 3b  
10000 Zagreb  
e-mail: ifran@mef.hr

### PRIMLJENO/RECEIVED:

25. 3. 2017./March 25, 2017

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. 5. 2017./May 7, 2017

