



Pharmacovigilancia

*Gyógyszerbiztonság a pszichiátria területén
mind klinikai kutatások, mind pedig
pszichotróp gyógyszerterápia szempontjából*

Dr. Koncsik J. Gábor

Konzulens

Csúri Erika Bernadett

CRA hallgató

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, dolgozat céljának ismertetése	3.
2. Farmakovigilancia értelmezése, meghatározása.....	4.
2.1. Farmakovigilancia céljainak meghatározása	4.
2.2. Farmakovigilancia a pszichiátriában.....	5.
3. Alapfogalmak, Terminológia	
3.1.Nemkívánatos esemény (Adverse Event- AE), és nemkívánatos gyógyszerhatás (Adverse drug reaction- ADR)	7.
3.1.1 A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása.....	7.
3.2.Súlyos nemkívánatos esemény (Serious Adverse Event- SAE) és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás (Serious Adverse Drug Reaction- SADR)	9.
3.3.Váratlan, nemkívánatos gyógyszerhatás (Unexpected Adverse Drug Reaction)	9.
3.4.Feltételezett, nem várt súlyos mellékhatás (–suspected unexpected serious adverse reaction- SUSAR)	9.
3.5.Gyógyszerkölsönhatások.....	10.
3.6.Klinikai vizsgálatok fázisai.....	10.
3.7.Post marketing monitoring.....	11.
3.8.Időszakos biztonságossági jelentés (PMS)	11.
3.9.CIOMS form	12.
3.10. EudraVigilance.....	12.
3.11. Szignál	12.
4. Farmakovigilancia módszerei, eljárásai a pszichiátia területén.....	13.
4.1.Post marketing monitoring.....	14.
4.2.Meta-analízis, mint a pszichotróp gyógyszerbiztonság monitoring eszköze.....	15.
4.3.A gyógyszerfelírás alapú monitoring és a gyógyszerbiztonság nehézségei pszichotrópok esetében.....	15.

5. Pszichotróp gyógyszerek típusai és azok farmakovigilanciája.....	16.
5.1. Antidepresszánsok gyógyszerbiztonsága	16.
5.2. Antipszichotikumok gyógyszerbiztonsága	18.
5.3. Anxiolitikumok, szedatív szerek gyógyszerbiztonsága	19.
5.4. Hangulatjavító készítmények gyógyszerbiztonsága	20.
6. Pszichotróp készítmények gyógyszerbiztonsági profilja speciális betegpopuláción	
6.1. Gyermekek és kamaszkori pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja	21.
6.2. Időskori pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja	22.
6.3. Terhesség és szoptatás alatti pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja	24.
7. Mellékhatás jelentés metodikája Magyarországon	26.
7.1. Klinikai vizsgálatok nemkívánatos eseményeinek jelentése	
7.1.1. A vizsgáló orvos jelentési kötelezettsége.....	26.
7.1.2. A megbízó jelentési kötelezettsége	28.
7.2. A forgalomba hozatal követően előforduló mellékhatások jelentésével kapcsolatos kötelezettségek Magyarországon	
7.2.1. Spontán jelentett feltételezett mellékhatások illetve a beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó mellékhatások	30.
7.2.2. A vakcinákkal kapcsolatos bejelentések	30.
7.2.3. Irodalmi esetek jelentése	31.
8. Kockázatkezelési terv pszichotrópok esetében	32.
9. Összegzés.....	34.
10. Felhasznált irodalom	35.

1. Bevezetés, dolgozat céljának ismertetése

A gyógyítás, az igény a fájdalom leküzdésére és a gyógyszerek története szinte egyidős az emberiséggel. Módszerei, „főszereplői” azonban mindig a kor általános műveltségéhez, tudásszintjéhez igazodtak. ^[1]

Ám a gyógyszerészet fejlődéséhez a történelem folyamán (főleg) a 19-20. századtól (sajnos a következmények tükrében) kapcsolódott hozzá a gyógyszerbiztonság, a mellékhatások feltárása és azoknak vizsgálata.

A farmakovigilancia pszichiátriai* területen is kiemelt fontosságú. Az elmúlt évtizedekben a gyógyszerbiztonság területén történt aktivitás által sikerült egyre több pszichoaktív** gyógyszer okozta súlyos mellékhatást identifikálni, eredményezve ezzel azok forgalomból történő kivonását, vagy használatuk korlátozását. ^[2]

Dolgozatomban a gyógyszerbiztonság pszichiátriai oldalról történő megközelítését tárgyalom illetve a mellékhatás bejelentés fontosságát kívánom hangsúlyozni ezen a területen. A farmakovigilancia jelenleg a pszichiátriai területen használt eszközeit, eljárásait, módszereit, kihívásait, nehézségeit szeretném bemutatni. Illetve az egyes jelenleg használatos pszichotrópok és azok esetleges mellékhatásait, a magyarországi mellékhatás jelentés eljárásait, a speciális korcsoportokra jellemző gyógyszerhasználat esetleg adverz gyógyszerreakcióit ismertetni. Ugyanis mint más orvostudományi területeken is, itt is egyedülállóan fontos a gyógyszer mellékhatások észlelése, jelentése és a kockázatok csökkentése érdekében tett lépések meghatározása.

Végző soron pedig egy átfogó, összesített képet szeretnék bemutatni a farmakovigilancia specialitásáról ezen a területen.

* *A pszichiátria a lelki betegségek rendszerezésének, diagnosztizálásának, és kezelésének tudománya, az orvostudomány egy ága, valamint szűkebb értelemben a lelki betegek és betegségek kezelését folytató intézmények (kórházak, vagy kórházi osztályok), és - tágabb értelemben - az ellátást végző intézmények összessége, intézményrendszere.* ^[3]

** *Pszichoaktív szerek vagy pszichotróp szerek, azok a természetes vagy mesterséges anyagok, amelyek az élő szervezetbe kerülve a központi idegrendszerre hatva megváltoztatják annak működését, funkcióját, illetve hiányuk elvonási tünetekkel jár* ^[4]

2. A farmakovigilancia értelmezése, meghatározása

A farmakovigilancia fogalma felöleli a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében kifejtett tevékenységek összességét. A WHO (World Health Organisation) 2002-es meghatározása szerint a farmakovigilancia „a gyógyszerek káros hatásaival, vagy gyógyszerrel kapcsolatos egyéb problémák észlelésével, értékelésével, megértésével és megelőzésével foglalkozó tudomány illetve tevékenység.”^[5]

A farmakovigilancia a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében végzett kulcsfontosságú közegészségügyi tevékenység. Feladata az előny/kockázat viszony folyamatos követése a gyógyszerek teljes életciklusa során annak érdekében, hogy felismerje és értékelje az előny/kockázat viszonyban bekövetkező változásokat, és szükség esetén intézkedéseket hozzon a kockázatok csökkentésére és/vagy megelőzésére, egyúttal a gyógyszer alkalmazásából származó előnyök maximalizálására.^[6]

2.1. Farmakovigilancia céljainak meghatározása

Célja olyan előreutató kockázatkezelési tevékenység folytatása, melynek kapcsán azonosítja a gyógyszer alkalmazásának addig ismeretlen vagy tisztázatlan kockázatait, majd aktív információgyűjtés révén felderíti azokat, és ezek elkerülésére, illetve időben történő megfelelő kezelésére törekszik. [6]

A hatályos uniós jogszabályok által előírt farmakovigilancia fő célkitűzései a következők:

- az embereken alkalmazott gyógyszerek nemkívánatos hatásaiból eredő károsodás megelőzése;
- a gyógyszerkészítmények biztonságos és hatásos használatának elősegítése a betegek, egészségügyi szakemberek és a közösség számára megfelelő időben elérhetővé tett információk formájában.

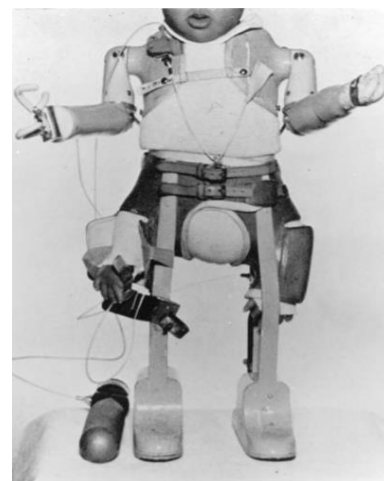
A fentiek alapján tehát a farmakovigilancia a beteg egészsége és a közegészség védelmét segítő tevékenység.^[7]

2.2. Farmakovigilancia a pszichiátriában

A farmakovigilancia tudományának megszületése közeli kapcsolatban áll a pszichiátria területével. Ugyanis minden idők egyik legkeresettebb gyógyszere egy pszichiátriai alkalmazásban álló szer volt az 1950-es évek végén, alig kétévnyi klinikai kipróbálás után, a Thalidomid nevű hatóanyag. Az eredetileg epilepszia ellenes szernek szánt vegyület ekként nem, azonban fájdalomcsillapítóként, enyhe nyugtatóként és altatóként nagyon is beválni látszott. Időközben a kutatók felfigyeltek a szer hányingerCsillapító hatására is, melynek révén kitűnően enyhítette a korai terhességben jelentkező émelygéses panaszokat.

Kétségtelen: a Thalidomid azzal a ritka farmakológiai sajátsággal rendelkezett, hogy lényegében lehetetlen volt túladagolni. Laboratóriumi kísérletekben a terápiás dózis több százszorosát is gond nélkül túléltek a próbának kitett rágcsálók. És igaz az is, hogy abban az időben a gyógyszeresztelés folyamatának egyszerűen nem képezte részét a lehetséges magzatkárosító hatások feltérképezése.

Tehát 15 gyógyszercég az 1950-es évek végén már 46 országban forgalmazott thalidomid hatóanyagú termékeket, és semmi okuk nem volt attól tartani, hogy egy ilyen ártalmatlannak tűnő gyógyszer használata majd visszafordíthatatlan következményeket okoz. Pedig így történt, és a tragédia nem is sokat váratott magára. Pont ugyanebben az időben, és éppen ugyanebben a 46 országban egy addig teljesen ismeretlen típusú magzati fejlődési rendellenesség ütötte fel a fejét.



1. *ábra: Thalidomid okozta végtaghiányos gyermek pneumatikus végtagokkal [8]*

Az újszülötteken a végtagok csökevényes megjelenése vagy teljes hiánya volt a legfeltűnőbb, de sokukban ez további – egyebek mellett a szívet, a tápcsatornát, a húgyutakat, illetve a szemet és a hallószervet illető – deformitásokkal társult, melyek következtében mintegy 50 százalékuk a születés utáni néhány hónapon belül meg is halt. A többiek csonka vagy hiányzó végtagokkal, esetleg vakon vagy süketen éltek/élik le az életüket. A thalidomid-tragédia formájában óriási árat fizetett a világ azért, hogy az orvostudomány ráébredjen: valamennyi leendő gyógyszert az addigi vizsgálatokon felül a magzati fejlődésre gyakorolt potenciális hatása szempontjából is vizsgálni kell.

Ez a biztonságosnak mondott szedatív gyógyszer okozta tragédia volt az igazi bölcsője a farmakovigilancia megszületésének, s a kapcsolata a pszichiátriával tulajdonképpen a mai napig is tart. ^[9]

Mivel a pszichiátriai betegségek nagy részére jellemző a krónikusság, tartósság és a gyógyszeres beavatkozási igény, ezért nagyobb az esélye a hosszan tartó, nemkívánatos gyógyszerhatások felbukkanásának. Mindemellett a pszichotróp gyógyszeres kezelést gyakran kombinálják egyéb gyógyszerekkel is a felmerülő szomatikus tünetek enyhítése érdekében, s pont ezért áll fenn az esélye a nem kívánatos gyógyszerkölsönhatások megjelenésének. Mindezekon felül a pszichotróp gyógyszeres kezelések mellékhatásait (szorongás, insomnia, somnolencia, autoagresszivitás, öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok stb.) nehéz megkülönböztetni az eredetileg általuk kezelt betegség tüneteivel. Ráadásul ezen gyógyszerek hosszan tartó, krónikus alkalmazása dependenciához, gyógyszerfüggőséghez is vezethet.

Mint ahogyan más területen is, a pszichiátriában is a gyógyszerhatásokkal kapcsolatos tudásbázisunk alapját a klinikai kutatások eredményei biztosítják, habár a kísérletek természetüknél fogva korlátozottak, valamelyest torzítanak az adatok produkálásában illetve a nemkívánatos események felbukkanásában, főleg ha ezek ritkák és váratlanok. Illetve előfordulhat az is, hogy a kísérletbe toborzott betegek nem reprezentatívak a majd (későbbiekben) gyógyszerrel kezelt betegekkel, ugyanis a kísérleti fázisokba beválasztott alanyok általában egészségesebbek, fiatalabbak, a tüneteik hasonlóak, de az alap betegség más. A gyógyszerhasználat egy klinikai kísérletben általában kontrollált körülmények között történik, idealizált felszívódási rátával és optimális dózis mellett. Ennek következménye, hogy a gyógyszer biztonsági profilja, a valós klinikai alkalmazásban (ahol a gyógyszerrel kezelt páciensek heterogénebbek, a dózis egyénre szabott, illetve fennáll a háttérterápia lehetősége is) kevésbé ismert. Ráadásul a klinikai kísérletek általában rövidebb időtartamú használatra fejlesztenek gyógyszert, míg a pszichiátriai betegségek lefolyása általában hosszan elnyúló tendenciát mutat. Ezeknek ismeretében kiemelkedő fontosságú, hogy a pszichiáter ismerje a gyógyszerbiztonsági alapelveket, módszereket, koncepciókat, mint ahogyan az is kulcsfontosságú, hogy a mellékhatásokat időben észleljék és jelentsék. ^[2]

3. Alapfogalmak, terminológia

3.1. Nemkívánatos esemény (Adverse Event- AE), és nemkívánatos gyógyszerhatás (Adverse drug reaction- ADR)

Nemkívánatos esemény (Adverse Event- AE): A beteg vagy a vizsgálati alany szervezetében fellépő minden olyan kedvezőtlen (klinikai, laboratóriumi vagy egyéb) változás, mely az adott gyógyszer alkalmazása során jelentkezett, függetlenül attól, hogy volt-e összefüggés a gyógyszer alkalmazása és az esemény között.

Tehát adott gyógyszer vagy vizsgálati készítmény alkalmazása során megnyilvánuló bármilyen kedvezőtlen (klinikai, laboratóriumi, ill. egyéb, az egészség szempontjából káros) jelenség, amely nem szükségszerűen következik az alkalmazott kezelésből. ^[10]

Nemkívánatos gyógyszerhatás (Adverse Drug Reaction- ADR): A klinikai kutatás során, különösen akkor, ha a vizsgálati készítmény terápiás dózistartományát még nem állapítottuk meg, az alkalmazott dózistól függetlenül bármely káros és nem szándékosan előidézett szervezeti válaszreakció, amely összefüggésben áll a vizsgálati készítménnyel, nemkívánatos gyógyszerhatásnak, azaz gyógyszer mellékhatásnak tekintendő.

Forgalomba hozatalra engedélyezett gyógyszernél a gyógyszer mellékhatás olyan káros és nem tervezett szervezeti választ jelent, amely egy betegség megállapítására, megelőzésére vagy kezelésére szolgáló, akár szokványos adagú gyógyszer alkalmazásakor lép fel. ^[11]

3.1.1. *A nemkívánatos gyógyszerhatások osztályozása*

Az adverz gyógyszerreakciók felosztása az alkalmazott dózis viszonylatában

- Dózisfüggő:
 - *Mellékhatás:* ismert, kedvezőtlen gyógyszerhatás a terápiás dózistartományban.

- *Túladagolási toxicitás:* a terápiás tartomány túllépéséből származó, ismert kórjelenség (pl. gyógyszerelési hiba és kumuláció).
- Nem dózisfüggő:
 - *Gyógyszerallergia:* egy megelőző expozíció kapcsán a szervezet által antigénként azonosított gyógyszermolekulával szemben kialakuló antitestes vagy sejtes immunválasz (pl. anaphylaxiás shock, bőrkiütés, hemolitikus anaemia, hepatitis és thrombopenia).
 - *Idiosyncrasia:* a készítmény farmakológiai hatásaitól és az alkalmazott dózistól független, egyedi túlérzékenységen alapuló reakció. Gyakran súlyos, kiszámíthatatlan, kialakulási mechanizmusa lehet ismert (pl. genetikai polimorfizmus, közvetlen sejtkárosító hatás, kóros immunreakció és anyagcsere-rendellenesség) vagy ismeretlen. ^[11]

Klinikai osztályozás:

A-típusú reakció („augmented”): a hatóanyag farmakológiai viselkedéséből megjósolható adverz reakciók, de felerősödött jelleggel. Többnyire dózisfüggők, ezért dóziscsökkentéssel megszüntethetők. Az összes mellékhatás kb. 70%-áért felelősek, s a forgalomba hozatali engedélyezés előtt általában felismerésre kerülnek.

B-típusú reakció („bizarre”): idiosyncrasiás reakciók, amelyek a mellékhatások kb. 20%-áért felelősek.

C-típusú reakció („chronic”): tartós gyógyszerelésnél fellépő események.

D-típusú reakció („delayed”): későn manifesztálódó kórjelenségek, pl. karcinogén és teratogén hatások.

E-típusú reakció („end of treatment”): a kezelés abbahagyásakor megjelenő mellékhatások: megvonási tünetegyüttes*

F-típusú reakció („failure”): hatástalan gyógyszerelés pl. konkomitáns gyógyszeradáskor gyógyszerkölsönhatás révén, vagy rezisztencia kialakulása miatt. ^[11]

3.2. Súlyos nemkívánatos esemény (Serious Adverse Event- SAE) és súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás (Serious Adverse Drug Reaction- SADR)

A mellékhatás illetve a nemkívánatos esemény akkor súlyos, ha a vizsgálati készítmény bármilyen adagjának alkalmazását a vizsgálati alany halála, életveszélybe kerülése, kórházi kezelése, folyamatban lévő kórházi kezelésének meghosszabbodása, maradandó vagy nagymértvű egészségkárosodása, vagy fogyatékossága követi, illetve vele született rendellenesség, születési hiba alakul ki. ^[12]

A súlyos nemkívánatos gyógyszerhatás **szükségessé teszi** a gyógyszeradás felfüggesztését vagy az adagolás módosítását, a megfelelő, időben elvégzett orvosi beavatkozások hiányában kórházi felvételt vagy annak meghosszabbítását teheti elengedhetetlenné, szupportív kezelést igényelhet, megnehezítheti a kórisme felállítását, kedvezőtlenül befolyásolhatja a kórkimenetelt, s esetleg átmeneti vagy maradandó károsodást, rokkantságot és halált, vagy terhesség esetén pedig fejlődési rendellenességet okozhat. ^[11]

3.3. Váratlan, nemkívánatos gyógyszerhatás (Unexpected Adverse Drug Reaction)

Nemkívánatos gyógyszerhatás, amelynek természete vagy mértéke nem felel meg az érvényes termékismertetőben (pl. nem törzskönyvezett termék esetén a vizsgálok kézikönyvében, törzskönyvezett termék esetében a betegtájékoztatóban vagy az alkalmazási előiratban) szereplő adatoknak. ^[14]

3.4. Feltételezett, nem várt súlyos mellékhatás (–suspected unexpected serious adverse reaction- SUSAR)

Olyan súlyos, nemkívánatos mellékhatás, amely jellegét és intenzitását tekintve eltér a vizsgálok részére készített megfelelő ismertetőkből, illetve az alkalmazási előírásban leírt mellékhatásoktól. Az összefüggés a vizsgálati készítmény alkalmazása és, a reakció között feltételezhető, de nem megerősített. ^[15]

**Megvonási tünetegyüttes: tartós farmakológiai kezelés hirtelen megszakítása után rövid időn (24-72 órán) belül a kezelés előtti tünetek visszatérnek. Pl. antidepresszánsok esetében.* ^[11]

3.5. Gyógyszerkölsönhatások

Két vagy több gyógyszer egy időben alkalmazva egymás terápiás hatását, mellékhatásait, toxicitását fokozhatja vagy gátolhatja. A farmakodinámiás interakcióban az együtt adott gyógyszerek egymás hatását ugyanazon a célszerven vagy receptoron befolyásolják. A farmakokinetikai interakcióban az együtt adott gyógyszerek az egyes vegyületek sorsát módosítják a szervezetben, így befolyásolják egymás hatását a felszívódáson, eloszláson, plazmafehérje-kötődésen, metabolizmuson és kiürülésen keresztül. Érdemes megjegyezni, hogy interakció nem csupán két gyógyszer, de gyógyszer és egyes metabolikus utakat befolyásoló táplálék között is felléphet. ^[16]

A gyógyszerkölsönhatás, gyógyszerek és más tényezők közötti kölsönhatás, amely a gyógyszerválaszt befolyásolja. Ilyenek:

- A gyógyszerészeti fázis kölsönhatásai
- Farmakokinetikai kölsönhatások
- Farmakodinamikai kölsönhatások
- Élelmi interakciók
- Gyógynövény-kölsönhatások
- Kölsönhatások defibrillátorokkal ^[11]

3.6. Klinikai vizsgálatok fázisai

- ***Fázis I. klinikai vizsgálat***

A vizsgálati készítmény tűrhetőségének, farmakokinetikájának, farmakodinámiás hatásának vizsgálata egészséges önkénteseken vagy a relatív ártalmatlanság szempontjából kedvezőtlen vizsgálati készítmény esetében a készítményre feltehetőleg jól reagáló betegeken.

- ***Fázis II. klinikai vizsgálat***

A vizsgálati készítménynek a farmakológiai hatás alapján kiválasztott indikációban végzett vizsgálata, melynek célja a vizsgálati készítmény terápiás hatásának igazolása, a dózis-hatás összefüggés megállapítása, az optimálisnak tartható egyszeri és napi dózis meghatározása, a mellékhatások megfigyelése.

- ***Fázis III. klinikai vizsgálat***

A vizsgálati készítmény biztonságos alkalmazhatóságának igazolására, nagyobb számú betegen, kontrollált, randomizált vizsgálati elrendezésben végzett vizsgálat; törzskönyvezett, hasonló indikációban alkalmazott gyógyszerekkel történő összehasonlító vizsgálat.

- ***Fázis IV. klinikai vizsgálat***

A már törzskönyvezett, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszert az elfogadott indikációban, az elfogadott dózistartományban, az elfogadott alkalmazási előírásnak megfelelően felhasználó vizsgálat, melynek célja a kockázat/haszon arányának további vizsgálata, az adagolás pontosítása, a ritkábban előforduló mellékhatások felismerése. ^[16]

3.7. Post marketing monitoring (Post marketing surveillance- PMS)

A gyógyszert törzskönyvezés után már bárkinek felírhatják, így elég nagy elemszámú mintán tudják tesztelni. Ilyenkor derülhet fény olyan ritka mellékhatásokra, amelyek nem jelentkeztek a fázis I-IV. alatt, a vizsgálati csoportok homogenitása miatt. Ebben a megfigyelésben nagy szerepet játszanak a kezelőorvosok, hiszen a kontrollra visszahívott betegek mellékhatással kapcsolatos tapasztalatait az ő kötelezettségük jelenteni. ^[17]

3.8. Időszakos biztonságossági jelentés (Periodic safety update report -PSUR)

Átfogó biztonságossági értékelés az adott időszakról a hatóság részére, szigorúan bizalmas dokumentum, amely tartalmazza az összes mellékhatást (súlyos/ nem súlyos), amelyeket a cég a világon az adott készítménnyel kapcsolatban adott időszak alatt regisztrált. Fontos része a CCDS (Core Company Data Sheet), amely az alkalmazási előírás és így a beteg tájékoztató alapját adja. A forgalomba hozatalt követően két éven keresztül hathavonta, majd az első megújítást követően háromévente kell benyújtani.

3.9. CIOMS form (Council for International Organizations of Medical Sciences)

Az Európai Unióban a papír alapú mellékhatás-jelentés nemzetközileg elfogadott űrlapja.

3.10. EudraVigilance

A rendszer felelőse az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA). Az EudraVigilance egy közös európai adatbázis, amely klinikai vizsgálatokból származó és gyógyszer forgalmazása során tapasztalt gyógyszer-mellékhatás bejelentéseket tartalmaz.

3.11. Szignál

Ha a gyógyszeralkalmazás és egy korábban nem ismert károsító esemény között ok-okozati összefüggés feltételezhető, akkor szignálról beszélünk. A szignál forrásai lehetnek: a spontán mellékhatás bejelentési rendszer, klinikai vagy epidemiológiai vizsgálatok, szakirodalom. A szignál értékelésekor figyelembe veszik az időbeli összefüggést a gyógyszer alkalmazása és az esemény megjelenése között, a gyógyszermegvonást és újraadást követő fejleményeket, a farmakológiai hihetőséget, és egyéb tényezőket is. Ha a szignált valószínűsnek értékelik, akkor mind a hatóság, mind a forgalmazó köteles megtenni a megfelelő intézkedéseket (pl. az orvosok, betegek tájékoztatása, az alkalmazási előírás megváltoztatása). Általában több egyedi bejelentés szükséges egy szignál generálásához. **Szignál detektálásához** a spontán mellékhatás-bejelentési rendszerből származó adatokat használják fel elsősorban (pl. EMEA és WHO adatbázis). Mindemellett a forgalmazó cégek a szakmai/tudományos publikációban megjelent mellékhatásokat is figyelik és feldolgozzák. ^[17]

4. Farmakovigilancia módszerei, eljárásai a pszichiátria területén

A pszichotróp gyógyszerek adverz gyógyszerreakciója nem ritka jelenség a pszichiátria területén belül, ezeknek a megjelenése a legvégső esetben egészen a terápia megszakításáig is vezethet. Erre irányulóan indiai kutatók egy oktató kórházban Kolkatában készítettek vizsgálatot, melynek célja volt hivatott felállítani egy feltételezhető ADR profilt a pszichotróp gyógyszerekre vonatkozóan, az ambuláns betegellátás területén belül.

Végeztek tehát egy longitudinális megfigyelésen alapuló tanulmányt a helyi Pszichiátriai Intézet járó beteg osztályán. Napi 20 egymást követő betegnél szűrték a nemkívánatos gyógyszerhatás (ADR) feltételezhetőségét, függetlenül a pszichiátriai kórképüktől, heti kétszer 15 hónapon keresztül.

Közel 2000 pácienszt figyeltek meg, amelyből 429 embernél sejthető volt, hogy legalább egyszer bekövetkezett esetükben az ADR. Összesen 33 különböző típusú nemkívánatos gyógyszerhatást figyeltek meg, köztük a remegés (19,60%-ban), fogyás (15,34%-ban), székrekedés (14,49%-ban) volt a leggyakoribb. A pszichiátriai terápiában résztvevő gyógyszerek közül az antipszichotikumok körében jelent meg legtöbbször nemkívánatos gyógyszerhatás.

Type of ADR	No. (percentage of all ADRs; n = 352)
Tremor	69 (19.60)
Weight gain	54 (15.34)
Constipation	51 (14.49)
Dyspepsia	35 (9.94)
Extrapyramidal reactions	29 (8.24)
Amenorrhea	22 (6.25)
Anorexia	16 (4.54)
Alopecia	12 (3.41)
Sedation	9 (2.55)
Sexual dysfunction	4 (1.14)
Curling of scalp hair	3 (0.85)
Headache	3 (0.85)
Hypersalivation	3 (0.85)
Hypotension (postural)	3 (0.85)
Impaired liver function (liver enzymes over twice normal)	3 (0.85)
Increased appetite	3 (0.85)
Increased nightmares	3 (0.85)
Insomnia	3 (0.85)
Edema (pedal)	3 (0.85)
Agitation and restlessness	2 (0.57)
Hypothyroidism	2 (0.57)
Impaired glucose tolerance	2 (0.57)
Leukocytosis	2 (0.57)
Leukopenia	2 (0.57)
Polyuria	2 (0.57)

2. ábra: A vizsgálat során megjelent nemkívánatos gyógyszerhatások és azok betegszámban és százalékban megadott előfordulása. [17]

Az egyik speciális esetben például az Olanzapine nevű antipszichotikum okozott diabetes mellitust egy 43 éves páciensnél, aki a terápia során a polyuria* és a polidipszia** tüneteit produkálta. Érdekes módon az Olanzapin terápia előtti vizsgálatok szerint, és az azelőtti kórtörténete alapján soha nem volt nála emelkedett vércukorszint kimutatható. Tehát ebből a vizsgálatból is kiderül, hogy mennyire fontos a mellékhatások megfigyelése, és azok időben történő kezelése. ^[17]

4.1. Post marketing monitoring

A gyógyszerek mellékhatás profilját a forgalomba hozatalt megelőző (pre-marketing) klinikai vizsgálatok, majd az azt követő forgalmazás és széleskörű (post-marketing) alkalmazás, során ismerhetjük meg. ^[11]

A pszichotróp gyógyszerek esetében nehéz, de nélkülözhetetlen feladat a forgalomba hozatal utáni megfigyelés vagy post-marketing monitoring. Erre irányulónak vannak ugyan eszközök, de ezeknek az előnyei mellett a hátrányai is megvannak. A post-marketing monitoringhoz használt adatok a pszichotróp gyógyszerek tekintetében:

- Farmakovigilancia és egyedi esetek adatai
- Farmakoepidemiológia és népességi adatok
- Meta-analízisek és klinikai vizsgálatokból származó adatok

Ennek előnye, hogy klinikailag jelentős és reális információt képesek szolgáltatni az adott pszichotróp gyógyszerbiztonságáról, hátránya viszont hogy alapvetően a pszichiátriai terület gyakran esik az „alul jelentés” és az „alul publikálás” áldozatává. ^[2]

A post-marketing monitoring technikák alapját képező újonnan forgalomba hozott gyógyszerek nagy populáció számon történő vizsgálatát az úgynevezett „hipotézis-generáló módszerek” biztosítják. Ezek közé tartozik a nemkívánatos gyógyszerhatások spontán jelentése és a felírás alapú monitoringból származó jelentések (prescription-event monitoring – PEM). ^[18]

4.2. Meta-analízis, mint a pszichotróp gyógyszerbiztonság monitoring eszköze

Több hasonló célú vizsgálat eredményeiből készült összesített, átfogó elemzés. Legfőbb előnye, hogy minden elérhető adattal számol, így nagyobb statisztikai erővel bír, mint az egyes vizsgálatok külön-külön, ezért egy-egy meta-analízis megbízhatósága igen jelentős. ^[18]

Összegzi, integrálja és magyarázza egyszerre az általa használt adatokat. Ennek a módszernek az előnye, hogy lecsökkenti az extrém egyedi esetek korlátozó erejét, és növeli az eredmények általánosításának lehetőségét.

Az általános nézőpont szerint, a meta-analíziseknek két fő forrása van a pszichotróp gyógyszerek biztonságosságának tekintetében: a klinikai vizsgálatok eredményei és a megfigyelésen alapuló vizsgálatok adatai. Hátránya, hogy nem lehet a két forrástípus adatait összegezni illetve összehasonlítani, mert két különböző módszerről beszélünk.

A randomizált kontrollált klinikai kísérletekből származó adatok általában széles skálán mozognak, változóak a mellékhatások szempontjából. Míg ezzel szemben a megfigyelésen alapuló vizsgálatok adatainak jelentésekor hajlamosak alulértékelni a ritka, de súlyos mellékhatások megjelenésének kockázatát, és túlértékelni a gyakori, általános, de talán kevésbé fontos adverz gyógyszerreakciók megjelenésének kockázatát. ^[2]

4.3. A gyógyszerfelírás alapú monitoring és a gyógyszerbiztonság nehézségei pszichotróp esetében

A pszichotróp gyógyszereket széles körben használják a klinikai gyakorlatban. A gyógyszerbiztonság és a hatásosság közötti egyensúlyt sok tényező befolyásolja, közöttük a készítményt felíró orvos, a beteg, a betegség és egyéb környezeti tényezők egyaránt. A pszichiáter oldaláról tekintve a betegségek és mellékhatások megkülönböztetése nehézségekbe ütközik, hiszen sokszor hasonló a betegség tünete egy adott gyógyszer mellékhatásaihoz. A beteg oldaláról tekintve viszont azért nehéz a monitoring, mert sok esetben a fentiek okán a beteg nem azt a kezelést kapja amire szüksége van, vagy pedig nem ismeri el magát betegnek ezért a kialakult betegséggel nem fordul szakemberhez, így gyakran végződnek egyes kezeletlen mentális betegségek öngyilkossággal. Ezek a faktorok nagyon nagy befolyásoló tényezők az egyes betegségek és mellékhatások észlelésének és kezelésének. ^[2]

5. Pszichotróp gyógyszerek típusai és azok farmakovigilanciája

A pszichotróp gyógyszerek megnevezés, egy kémiai szerkezetüket tekintve egymástól független és farmakológiai hatásuk szempontjából széles skálán mozgó anyagok összességére vonatkozik. Főleg a különböző receptor-blokkoló tulajdonságuk miatt. Ezen hatásuk az összes szervrendszerre hatással van, habár ezeknek a hatásoknak nagy része nem súlyos.

Ezek a pszichotrópok általában a dopaminerg rendszer aktivitásával kölcsönhatásba lépő gyógyszerek, amelyek gyakran vezethetnek endokrinológiai mellékhatásokhoz, mint például: hyperprolaktémia, hyperglükémia vagy jelentős súlyvesztés. Ezek a nem súlyos, de jelentős mellékhatások fontos szerepet játszanak a gyógyszeres kezelés időbeni eltolódásában. Némely esetekben súlyos mellékhatások is megjelenhetnek, mint például epilepsziás rohamok, vér diszkrázia, katatónia és neuroleptikus malignus szindróma vagy tettelegességig fajuló öngyilkossági gondolatok. Ezeknek a súlyos hatásoknak a megjelenése azonnali dóziszváltoztatást vagy terápia felfüggesztést igényel. ^[2]

5.1. Antidepresszánsok gyógyszerbiztonsága

Az antidepresszánsok először az 1950-es években kerültek a gyógyszerpiacra és fokozatosan vették át a vezető szerepet, mint a depresszió különböző formáinak elsődleges kezelési eszköze. Manapság négy fő osztályba soroljuk őket hatásaik alapján: triciklikus antidepresszánsok (**TCA-k**); Monoamin –oxidáz gátlók (**MAOI-k**); Szelektív szerotonin visszavétel gátlók (**SSRI-k**); szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlók (**SNRI-k**). Ezeken kívül van még az antidepresszánsoknak egy kis csoportja, amely ezektől különböző farmakológiai tulajdonsággal rendelkezik.

A depresszió formáinak kezelésén kívül használják még őket a különböző szorongásos megbetegedések, az OCD (obszesszív- kompulzív zavar), a PTSD (post-traumás stressz zavar) kezelésére, és egyéb krónikus fájdalommal járó állapotok gyógyítására.

Az antidepresszánsok e széles körű felhasználása viszont hagy némely kivétlnivalót maga után. A dupla vak randomizált placebo és komparátor kontrollált gyógyszerkísérletek eredményei egy klinikailag megalapozott és reális képet nyújtanak az antidepresszánsok felhasználásáról rövid távú alkalmazás esetén, de kevésbé

biztosítanak pontos képet a hosszútávon fennálló alkalmazásuk tolerabilitásáról és biztonságáról. Mert amikor az antidepresszánsok viszonylagos tolerabilitásáról és biztonságáról van szó, rengeteg problémába kell ütköznünk.

Ugyanis a randomizált kontrollált vizsgálatok alanyai gyakran egy homogén egészséges emberekből álló kísérleti csoportot alkotnak, amely nem feltétlenül felel meg a valós klinikai gyakorlati alkalmazásban részt vevő depressziós páciensek heterogén és komorbid csoportjával.

Másrésről az antidepresszánsok mellékhatásai gyakran egyeznek bizonyos betegségek tüneteivel, illetve ezen mellékhatások általában szubjektívek és megjelenésük széles skálán mozog, ezért nehéz a megkülönböztetése és észlelése az egyes nemkívánatos események bekövetkezésének. A depresszióban szenvedő emberek leggyakrabban jelentkezett tünetei közé tartozik például a hányinger, alvás problémák, koncentrációs nehézségek, szorongás, nyugtalanság, amelyek érdekes módon az antidepresszánsok potenciális mellékhatásai között is megjelenhetnek.

Mindezen kívül e gyógyszerek esetében is fennáll az a helyzet mely szerint a mellékhatásaikat csak alig-alig jelentik és pontosan ezért is nehéz hitelesen felbecsülni a gyógyszerek tolerabilitására és toxicitására vonatkozó információkat.^[2]

Mindezen kívül a klinikai tapasztalatokból és számos randomizált klinikai vizsgálatból ismert, hogy sok depressziós páciens nem megfelelően reagál a jelenleg elérhető antidepresszívumokra. A gyakorlatban ma már számos lehetőség áll rendelkezésre ezen páciensek állapotának javítására, mint például az augmentáció, a gyógyszerkombináció, vagy a kiegészítő terápia. A második generációs antipszichotikumokkal történő kiegészítő terápia igen hatékony – ha nem a leghatékonyabb – lehetőség az antidepresszívumra nem megfelelően reagáló depressziós páciensek számára. Úgy tűnik, hogy nincs lényeges különbség az egyes második generációs antipszichotikumok között az affektív zavarok kezelésében mutatott hatékonyságot illetően, bizonyos szerek azonban mégis inkább akut mániában, mások inkább bipoláris vagy unipoláris depresszióban hatékonyak, receptorprofiluktól, illetve farmakodinamikai és farmakokinetikai tulajdonságaiktól függően.

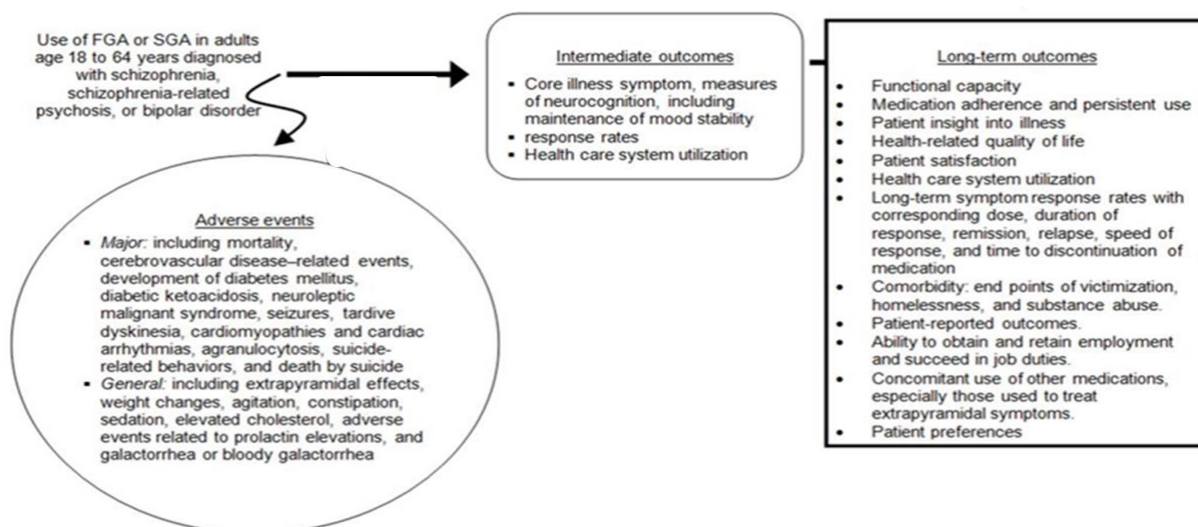
Így, manapság már nem az a kérdés, hogy hatnak-e a második generációs antipszichotikumok az affektív zavarok különböző formáiban, vagy éppenséggel az

unipoláris major depresszív zavarban, hanem, hogy kiknek adjuk (betegségprofil), meddig (hosszú távú hatékonyság), milyen haszon/rizikó aránnyal (mellékhatások) és milyen áron (költségek). Illetve milyen feltételezett adverz gyógyszerreakciók, gyógyszerkölesönhatások tekintetében. [22]

5.2. Antipszichotikumok gyógyszerbiztonsága

Az antipszichotikumok napjainkban a gyógyszeres pszichoterápia gerincét képezik több változatos betegség tekintetében is, mint például a skizofrénia, bipoláris betegségek és egyéb olyan megbetegedések esetében ahol jellemző a pszichotikus szimptómák megjelenése. Az antipszichotikumok mellékhatásai összefüggésben vannak a farmakológiai mechanizmusukkal a központi idegrendszer és a perifériás idegrendszer különböző receptorain. Ezeket a készítményeket két fő típusba soroljuk:

- *Első-generációs antipszichotikumok* (First-generation antipsychotics -FGA) amelyeket az 1950-es években fejlesztettek ki. Más néven őket „tipikus antipszichotikumoknak” is szokás nevezni.
- *Második-generációs antipszichotikumok* (Second-generation antipsychotics-SGAs). Ezt a csoportot az 1980-as években fejlesztették ki és „atipikus antipszichotikumoknak” is nevezik őket.



3. ábra: Első és második generációs antipszichotikumok használata 18-64 év közötti skizofréneken, pszichózissal járó megbetegedésben szenvedőkön és bipoláris betegeken. Az esetlegesen megjelenő nemkívánatos események; a közép és hosszú távú hatások.[20]

Az első-generációs antipszichotikumokat általában a kémiai felépítésük alapján (szerotonin- dopamin antagonisták) soroljuk ebbe a csoportba. Míg a második generációs antipszichotikumokat a farmakológiai tulajdonságuk miatt (részleges dopamin agonisták) sorolják ebbe a csoportba. ^[19]

5.3. Anxiolitikumok, szedatív szerek gyógyszerbiztonsága

A szorongás csökkentő és szedatív hatást sok készítménnyel el lehet érni ugyan, de az egyik leggyakoribb, széles körben alkalmazott hatóanyag a benzodiazepin. Ennek ellenére a benzodiazepinek alkalmazása csak rövid távon ajánlatos, mert hosszú távon a magas addikciós potenciáljának következtében hamar alakul ki tolerancia, abúzus, majd addikció. Mindemellett hosszú távon károsítja a kognitív funkciókat és a memóriát is. Sőt, a legfrissebb kutatási eredmények szerint a benzodiazepinek időskori alkalmazása hosszú távon Alzheimer-kór jelentkezéséhez vezethet.

Pontosan a sok negatív hatása miatt manapság egyre gyakoribb, hogy SSRI-kkel vagy SNRI-kkel helyettesítik a benzodiazepineket egyes kórképek esetében, mint például a generalizált szorongásos zavaroknál, pánikbetegségeknél, szociális fóbiáknál vagy OCD-nél.

A benzodiazepinek tolerabilitása és biztonsága esetében fontos megjegyezni, hogy a nemzetközileg használatos irányelvek szerint 3 hónapnál tovább NEM lehet alkalmazni ilyen tartalmú készítményt a dependencia megelőzésének érdekében.

Ugyanis rövidtávú esetleges mellékhatásai között szerepel a tanulási és memóriaromlás; bágyadtság; pszichomotoros képességek romlása. Míg hosszú távú alkalmazásának következménye, hogy növeli a demencia kialakulásának kockázatát, a gyógyszerfüggőséget, bőrgyógyászati problémákat, sőt súlyos esetben akár halálhoz is vezethet.

A rövidtávon és helyesen alkalmazott benzodiazepinek mellékhatásai összességében kellemetlenek, de nem súlyosak és főleg nem visszafordíthatatlanok.

A benzodiazepinek esetében a fentiek okán különösen fontos a felíró orvosoknak mérlegelni az előnyöket és hátrányokat, főleg mielőtt időseknek írják fel azt. ^[21]

5.4. Hangulatjavító készítmények gyógyszerbiztonsága

A hangulatjavító készítmények tolerabilitása és biztonsága egy aggasztó kérdés a bipoláris betegek esetében. A Bipoláris zavar (BD-Bipolar Disorder) egy dinamikus betegség, amely világszerte a rokkantsághoz vezető első 30 ok között szerepel, és egy komplex klinikai kép jellemzi, amely szubjektív ugyan, de alapja mindig a gyorsan és drámaian változó hangulat. A lithiummal és egyéb antileptikumokkal kezelt betegek esetében a vesekárosodás, a psoriasis a mai napig egy megoldatlan probléma, de felléphetnek még ezeken kívül különböző allergiás bőrreakciók is. A mellékhatások fellépése gyakoribb, ha a hangulatjavító készítményeket antipszichotikumokkal kombinálják illetve az FDA (Food and Drug Administration) adatai alapján az antileptikumok együtt adása az Olanzapine nevű antipszichotikummal magas rátával vezet tüdőgyulladásához.

Időskorban a lithium alkalmazásának legfőbb mellékhatása a kiszáradás és a csökkent glomeruláris filtráció a vesékben. Hosszú távú terápia esetén verbális, tanulási illetve memória és kreativitás béli csökkent működést illetve károsodást okoz.

Mindezekon felül magas a kockázata a különböző gyógyszerkölesönhatások létrejöttének.

	Lithium N (%)
Therapeutic agent toxicity	601 (2.3 %)
Tremor	525 (2.01 %)
Drug interaction	477 (1.82 %)
Confusional state	337 (1.29 %)
Completed suicide	299 (1.14 %)
Drug ineffective	264 (1.01 %)
Acute renal failure	259 (0.99 %)
Neuroleptic malignant syndrome	253 (0.97 %)
Vomiting	241 (0.92 %)
Somnolence	240 (0.92 %)
Diarrhoea	222 (0.85 %)
Nausea	209 (0.8 %)
Depression	205 (0.78 %)
Mania	203 (0.78 %)
Drug toxicity	201 (0.77 %)
Agitation	195 (0.74 %)
Dysarthria	193 (0.74 %)
Suicide attempt	190 (0.73 %)
Fatigue	186 (0.71 %)
Dehydration	185 (0.71 %)

Az antipszichotikumokkal történő kummulatív hatásuk olyan mellékhatásokhoz köthetők, mint például az izommerevség, kórosan magas triglicerid szint, inzulin rezisztencia vagy alacsony HDL koleszterinszint. ^[2]

4. ábra: A 20 leggyakoribb lithium mellékhatás az FDA adatbázisa szerinti spontán jelentések alapján betegszámban és százalékos összetételben megadva. [2]

6. Pszichotróp készítmények gyógyszerbiztonsági profilja speciális betegpopuláción

6.1. Gyermek és kamaszkori pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja

Napjainkban több millió gyermek és fiatal felnőtt igényel pszichiátriai gyógyszeres terápiát világszerte. Az elmúlt 25 évben a legtöbb országban 5-9-szeres növekedés volt megfigyelhető a pszichotróp gyógyszerfelírások tekintetében. Ennek több feltételezett magyarázata is lehet, melyek közül az egyik, hogy a modern pszichiátria fejlődésének következtében egyre nagyobb hangsúly helyeződik a gyógyszeres kezelésekre, mivel a tudomány fejlődésével egyre több és világosabb információt tudunk meg a mentális betegségek mögött meghúzódó folyamatokról, amely a gyógyszeres terápiák és a farmakológiai anyagok hatékonyabb felhasználásához vezetett. A mentális betegségekről és azok negatív szociális életre gyakorolt hatásairól alkotott képünk, és annak rohamos bővülése volt a motiváció arra irányulóan, hogy ezeket a betegségeket már korai gyermekkorban el kell kezdeni kezelni.

S habár a pszichotrópoknak megnövekedett a szerepe, felhasználása a gyermekek és fiatal felnőttek kezelésében, csak nagyon kevés gyógyszer esetében engedélyezett hatásigilag ebben a vulnerábilis korcsoportban való alkalmazás.

Jelenleg a gyermekgyógyászati pszichiátria területén történő gyógyszerfelírások 60-70%-a „off-label” módon történik. Az „off-label” vagy indikáción túli gyógyszeralkalmazás egy törzskönyvezett gyógyszernek a hivatalos alkalmazási előírástól eltérő felírását jelenti. Ez az alkalmazás komoly szakmai/etikai, jogi és finanszírozási/gazdasági kérdéseket vet fel, ennek ellenére rendkívül elterjedt az egész világon. Nagyon sok helyen az is megesik, hogy az ismerős pszichiáter vagy gyermekgyógyász írja fel a különböző pszichotróp gyógyszereket, akik talán nem monitorozzák rendszeresen őket az esetlegesen fellépő mellékhatások szempontjából.

Pedig a gyermekek és fiatal felnőttek esetében nagyobb a kockázata az olyan mellékhatások megjelenésének, mint például a második generációs antipszichotikumok okozta emésztési és endokrinológiai problémák.

Sőt olyan adverz gyógyszerreakciók is bekövetkezhetnek, amik felnőttek esetében egyáltalán nem, ilyenek például a különböző pszichotrópok okozta növekedés és fejlődésbeli rendellenességek. Ezért akár mekkora trendnek is számít manapság a pszichotróp gyógyszerek felírása, gondosan ügyelni kellene a gyerekek esetében pedig különösen, a rendszeres állapotfelmérésekre, monitoringra főleg gyógyszerbiztonsági szempontból. ^[2]

6.2. Időskori pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja

Az évek során nagyon sok országban volt tapasztalható, hogy a népesség kor szerinti eloszlása megváltozott, az idősek összetétele nőtt, az elmúlt évtizedekben elindult egyfajta globális elöregedési hullám. Ezért napjainkban kiemelten fontos az idősek védelme, a krónikus megbetegedések megfelelő gyógyszeres kezelése. A statisztikai adatok szerint a 65 év feletti idősek körülbelül 85%-a részesül gyógyszeres terápiában egyféle gyógyszerrel a főszerepben, illetve az idősek körülbelül 50-55%-a használ legalább 2-3 féle gyógyszert rendszeresen, napi szinten.

A gyógyszerek biztonsági profilja az idősek esetében nagyban különbözik az egészséges felnőttekétől, mivel a szervezetük fokozatos gyengülése miatt ők a sérülékeny, vulnerábilis csoport részét képezik. Ezért farmakokinetikai és farmakodinámiás szempontból is szignifikánsan növekszik az adverz gyógyszerreakciók bekövetkezésének valószínűsége, főleg az időskori csökkent vese és máj funkciók következtében. Pont ezért esetükben a gyógyszerbiztonságot tekintve különös figyelemmel kell eljárni a pszichotrópok felírásakor. ^[2]

Az antipszichotikumok használata szintén jellemző ebben az életkorban, habár ezeket (főként a második- generációsakat) az idős kori demencia viselkedésbeli és pszichés tüneteinek kezelésére írják fel és szintén off-label viszonylatban, függetlenül attól, hogy ezeknek a hatékonysága ebben a tekintetben korlátozott. S habár a második-generációs antipszichotikumok gyógyszerbiztonsági szempontból sokat fejlődtek napjainkra, azért az idős korosztálynál így is gyakoribb az egyes mellékhatások megjelenése, mint az egészséges felnőttek és az első-generációsak esetében.

Ilyenek például az antikolinerg és hipotenziós hatások megjelenése, vagy lassan kifejlődő mozgászavar (Tardív diszkinézia), metabolikus zavarok (pl: súlygyarapodás, has körfogat növekedése, cukorbetegség, hipertónia, vérlipid szint emelkedése).

	Alzheimer D. (BPSD)	Szkizofrénia időskorban
Bizarr doxasmák	Ritka	Gyakori
Félreismerések	Gyakori	Ritka
Leggyakoribb hallucináció	Vizuális	Auditoros
Öngyilkossági gondolatok	Ritka	Gyakori
Pszichózis az anamnézisben	Ritka	Gyakori
Végleges remisszió	Előfordul	Nem jellemző
Hosszútávú AP kezelés	Nem jell.	Általában
Optimális AP dózis / nap fiatal sch. beteghez képest	15-25%	40-60%

5.ábra: Kor hatása az antipszichotikus kezelésre: időskori demencia és skizofrénia esetében [20]

A különböző interakciók konkomitáns gyógyszerekkel a komorbid állapotok kezelésére irányulóan, mind növelik a mellékhatások megjelenésének kockázatát. Illetve az antipszichotikumok használata végső soron növeli a szívbetegségek és a tüdőgyulladás kialakulását. Az FDA által egyetlen, megelőzési szempontból jóváhagyott antipszichotikum, amely idős korban is talán az egyik leghatékonyabb a Clozapine, mert esetében csak nagyon ritkák az extrapyramidális mellékhatások.

Az antipszichotikumokon kívül főleg az antidepresszánsok és a benzodiazepinek használata még a jellemző az idősök körében. A benzodiazepineket ebben a korban csak kis dózisban szabad adni, rövid időtartamra és folyamatos kontroll mellett. Antidepresszánsok tekintetében ebben az életkorban enyhe depresszió esetén először mindenképpen csakis pszichoterápiát szabad alkalmazni, csak akkor lehet gyógyszeres terápiához folyamodni, ha a betegség súlyosbodik. ^[20]

Pontosan a fenti okok miatt nagyon fontos ebben az életkorban a pszichotrópok gondos kiválasztása mellett az egyazon gyógyszerrel történő kezelés időtartamának pontos meghatározása. Illetve nagyon fontos még a szakszerű gyógyszerelváltás is.

Főleg mert a váltás során felmerülő potenciális problémák közül a sikeres átállítás fő akadályát a megvonási szindrómák képezik (*E- típusú reakció; lásd 8. oldal*).

Ezeket a betegek gyakran az új szerrel hozzák kapcsolatba, és emiatt azt a kezelőorvos nemritkán leállítja, vagy a betegek a gyógyszer szedését abbahagyják. Tehát számos probléma felmerülhet, ezért is kiemelkedően fontos a rendszeres állapot monitorozás ebben az életkorban (is). ^[21]

6.3. Várandós és szoptatás alatti pszichotróp gyógyszeralkalmazás biztonsági profilja

A várandósság alatti és utáni leggyakoribb mentális betegség a depresszió, a bipoláris zavar és a szorongásos kórképek. Az enyhe és közép-súlyos betegségek esetében nem szükséges gyógyszeres beavatkozás, csupán pszichoterápia javasolt. A terhesség esetében az SSRI-k képezik az elsődleges védvonalat a depressziós megbetegedésekkel szemben. Egy tanulmány szerint az összes átlagos évi várandósság alatti megbetegedések közül világszerte a nők 2-13%-át kezelik antidepresszánsokkal, ez a szám pedig a kétszerese az elmúlt évtized adatainak. ^[22]

Az SSRI-k használatának terhesség alatt viszont megvan a maga hátránya. Mégpedig az, hogy ezek az anyagok képesek átlépni a placentán, ami a későbbiekben koraszülést, alacsony testtömeget, vagy pulmonális hipertóniát okozhat az újszülöttnél.

Egyes tanulmányok szerint az anya terhesség alatti antidepresszáns használata majdnem kétszeresére növeli a kongenitális malformációk előfordulásának valószínűségét. ^[22]

Az általános populációt tekintve a gyógyszerek hatás-mellékhatás viszonylatával kapcsolatosan a legreálisabb adatokat a randomizált klinikai vizsgálatok biztosítják. Mivel ezekből a vizsgálatokból a várandós nőket általában a gyermek fejlődésbeli rendellenességének kockázata miatt kizárják, az ő esetükben is vannak azért hiteles adatok az egyes gyógyszerek biztonságát tekintve. Ezek főleg a spontán jelentésekből származó adatok illetve meta-analízisek adatai vagy farmakoepidemiológiai tanulmányok a már forgalomban lévő készítményekről. ^[2]

A terhesség alatti antipszichotikumok használatának esetében pedig mérlegelni kell a kockázatokat és törekedni a legkisebb hatékony dózis felírására és alkalmazására.

Összességében egyik antipszichotikum sem nevezhető egyértelműen magzatkárosítónak, de majdnem mindegyik növeli a Diabetes mellitus kialakulásának kockázatát, habár erre irányulóan nincsenek számszerűsített, pontos adatok, vizsgálatok.

Emiatt érdemes terhesség alatt olyan antipszichotikumokat kiválasztani, amiknek esetében már nagymértékű gyógyszerbiztonságról szóló eredmény, adat áll rendelkezésre, és azokat is csak a lehetséges legkisebb dózisban. Ilyenek például: Olanzapine, Clozapine, Quetiapine, Risperidone.^[20]

A terhességnek szignifikánsan hatása van a gyógyszer plazma koncentrációjára így az egyes farmakológiai anyagok károsíthatják a magzatfejlődést, mert ezek a molekulák különböző mértékben, de képesek átlépni a placentán illetve megjelenhetnek az anyatejben is. Ezen gyógyszerek mellékhatásai közé tartozik például a teratogenitás, szülési komplikációk, perinatális szindrómák megjelenése vagy a későbbiekben kibontakozó hosszú távú viselkedésbeli zavarok.

Függetlenül attól, hogy néhány pszichotróp gyógyszer használata a tapasztalatok alapján biztonságos vagy annak tűnik terhesség alatt, a mellékhatások felbukkanásának kockázata nincs kizárva.

A várandós illetve szoptató nők pszichotróp gyógyszerhasználatára vonatkozóan a legideálisabb egy személyre szabott előny-kockázat analízis lenne a felírni kívánt gyógyszerre vonatkozóan, és a beteg előzetes kórtörténetének figyelembe vételével. Illetve a pszichiáter mellet gyermekorvos és védőnő jelenlétében.^[23]

7. Mellékhatás jelentés metodikája Magyarországon

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az egészségügyi szakemberek vagy a betegek által spontán jelentett, illetve a beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó feltételezett mellékhatásokat továbbítani az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által üzemeltetett EudraVigilance (EV) rendszer Post-Authorisation Moduljába (EVPM).

Az Európai Gyógyszerügynökség 2017. november 22-én indította el az EudraVigilance rendszer új, továbbfejlesztett verzióját, mely jelentős változást eredményezett a mellékhatások kezelésében.

Az új farmakovigilancia szabályozás bevezetésével az EudraVigilance központi adatbázisa (EVDWH) és adatelemző rendszere (EVDAS) kiemelt szerepet kapott az Európai Gyógyszerügynökség és az egyes tagállamok szignáldetekciós tevékenységében. Az EudraVigilance adatain alapuló szignáldetekció hatékonysága és sikere nagy mértékben függ az adatbázisba érkező mellékhatás-jelentések minőségétől, elsősorban a strukturált mezők pontos és a lefektetett szabályoknak megfelelő kitöltésétől, illetve a világos és minden releváns részletre kiterjedő esetleírás (narratív) csatolásától. ^[24]

7.1. Klinikai vizsgálatok nemkívánatos eseményeinek jelentése

7.1.1. A vizsgáló orvos jelentési kötelezettsége

A hazai vizsgáló kötelessége jelenteni minden SAE-e (kivéve ha a vizsgálati protokoll másként nem írja elő), minden egyéb AE-t és laboreltérést (a protokollban foglaltak szerint) a megbízónak illetve az Intézeti Kutatásetikai Bizottságnak (IKEB).

A vizsgáló felelős a klinikai vizsgálat protokollban foglaltak szerinti lefolytatásáért a vizsgálati helyen, valamint a vizsgálati alany biztonságának, egészségének és jogainak védelméért. Ennek részeként felelős a nemkívánatos események felismeréséért (a vizsgálati alany vizsgálata, a betegnapló ellenőrzése illetve kikérdezés alapján) és azoknak a beteg adatlapba (CRF) való rögzítéséért, a nemkívánatos események súlyosságának megállapításáért, valamint a nemkívánatos események jogszabályokban, illetve protokollban előírtak szerinti jelentéséért. ^[11]

– A következő esetek jelentendők:



6. ábra: Jelentési kötelezettség a vizsgáló orvos részéről [25]

Fontos, hogy a vizsgálóorvos részéről minden nemkívánatos eseményről a lehető legrövidebb időn belül elkészüljön a jelentés, a részadatokra nem szabad várni. Mindazonáltal az esemény kivételes súlyossága és tisztázása prioritást kell jelentsen: ilyenkor sürgősebb a szükséges vizsgálatok és beavatkozások elvégzése, mint a jelentés elkészítése. A 2001/20/EK irányelv 16. cikkelyének 3. pontja szerint a vizsgálónak kérés esetén minden további információt rendelkezésre kell bocsátania a megbízó és az etikai bizottság részére, különösen a vizsgálati alany halálával kapcsolatosan. ^[11]

Események vagy alkalmazási módok, melyek nem (feltétlenül) eredményeznek feltételezett nem kívánatos eseményt, de jelentendő:

- Off-label használat
- Téves használat
- Visszaélés (abúzus)
- Gyógyszerelési hiba
- Foglalkozási kitettség
- Túladagolás
- Terhesség vagy szoptatás alatti gyógyszeresedés

Bármely információ mely hatással lehet a kísérleti készítmény haszon/kockázat arányára. ^[25]

7.1.2. A megbízó jelentési kötelezettsége

A megbízó felelős a vizsgálati készítmény(ek) biztonságossági szempontból végzett folyamatos értékeléséért. A megbízó felelős az összes illetékes vizsgáló, etikai bizottság és tagállam illetékes hatóságának értesítéséért azokról az eredményekről, amelyek kedvezőtlenül befolyásolhatják a vizsgálati alanyok egészségét, hatást gyakorolhatnak a vizsgálat lefolytatására, vagy megváltoztathatják az illetékes hatóság engedélyét a vizsgálat folytatására vonatkozóan a 2001/20/EK irányelv értelmében. A megbízó felelős olyan rendszerek és szabványműveleti eljárások kidolgozásáért, amelyek szavatolják a kívánt minőséget az esetdokumentálás, az adatgyűjtés, a validálás, az értékelés, a tárolás és a jelentés minden lépésére vonatkozóan.

A megbízó a vizsgálók által jelentett összes nemkívánatos eseményről részletes dokumentációt vezet, s kérés esetén ezeket az adatokat rendelkezésre kell bocsátania annak a tagállamnak, amelynek területén a klinikai vizsgálatot végzik. A megbízó értékelést végez a súlyosságra, az ok-okozati összefüggésre és a vártságra vonatkozóan.

A vonatkozó uniós és hazai jogszabályok értelmében a megbízónak garantálnia kell, hogy a **feltételezett súlyos, nem várt mellékhatásokkal** kapcsolatos összes releváns információ nyilvántartásba kerüljön, s azt meghatározott időn belül jelentsék az illetékes tagállam hatóságának, az etikai bizottságnak, illetve a vizsgálóknak.^[11]

A klinikai vizsgálat megbízója (Fázis I-IV.), ha van legalább egy vizsgálóhely az Európai Közösségen belül, köteles a **SUSAR-okat** a következők szerint jelenteni:

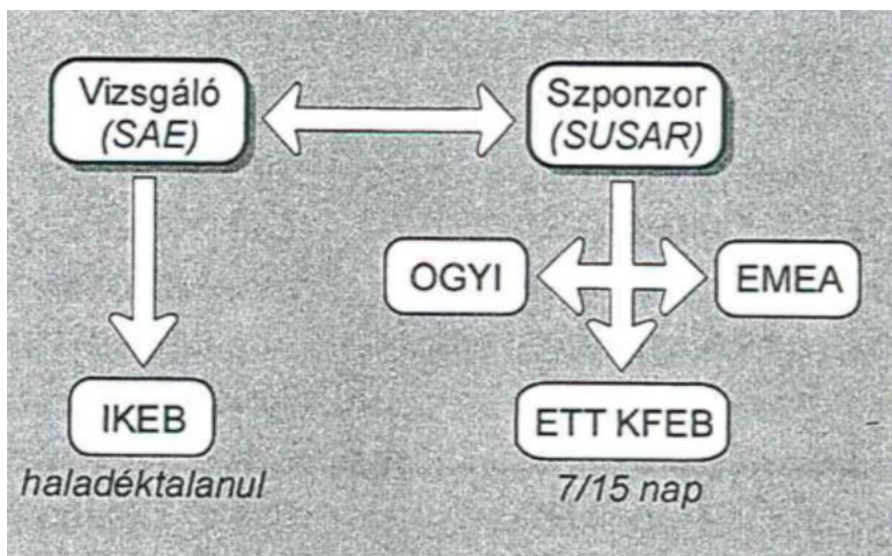
- *A vizsgálaton belül előforduló SUSAR-ok*

Minden SUSAR, amely összefüggésbe hozható a vizsgálati készítménnyel (a tesztelt vizsgálati készítménnyel és/vagy az összehasonlító készítménnyel), s az adott vizsgálaton belül fordul elő, sürgősséggel jelentendő az érintett EGT –tagállam illetékes hatóságának és etikai bizottságának, az EMEA-nak továbbá a vizsgálóknak.

- *A vizsgálaton kívül előforduló SUSAR-ok*

Ha a vizsgálati készítménynek forgalomba hozatali engedélye van a tagállamban, s a megbízó egyúttal a forgalomba hozatali engedély jogosultja (Marketing Authorisation Holder- MAH), akkor a SUSAR-ok jelentésére, **ha azok:**

- Az adott klinikai vizsgálaton és bármely egyéb klinikai vizsgálaton kívül fordulnak elő (bele értve a klinikai vizsgálaton kívüli, szervezett adatgyűjtésből származó SUSAR-okat is) a 726/2004/EK rendelettel és a 2001/83/EK irányelvvel összhangban kerüljön sor, azaz a tudomásra jutást követő tizenöt napon belül jelentendők az érintett EGT-tagállam illetékes hatóságának és az EMEA-nak.
- Másik klinikai vizsgálaton belül fordulnak elő, sürgősséggel jelentendők. ^[11]



7.ábra: Sürgős biztonságossági jelentési kötelezettségek folyamatábrája [11]

7.2. A forgalomba hozatalt követően előforduló mellékhatások jelentésével kapcsolatos kötelezettségek Magyarországon

7.2.1. Spontán jelentett feltételezett mellékhatások illetve a beavatkozással nem járó vizsgálatokból származó mellékhatások

A már piacon lévő pszichotróp gyógyszerek post -marketing megfigyelése is főleg a spontán jelentéseken alapul, az egészségügyi szakemberek és a betegek egyaránt jelenthetik a fellépő mellékhatásokat. Maga a farmakovigilancia ezen spontán jelentések kiértékelésén nyugszik. Ezeket az egyedi eseteket összesítve határozzák meg a mellékhatás megjelenésének valószínűsíthető okát.^[2]

A jogosultaknak 15 napon belül közvetlenül az EV Post-Authorisation Modulba (EVPM) kell beküldeniük minden súlyos mellékhatás-bejelentést, amely az EU vagy harmadik ország területén történt. A jogosultaknak 90 napon belül közvetlenül az EVPM-be kell beküldeniük minden nem súlyos mellékhatás-bejelentést, amely az EU területén történt. Az OGYÉI a súlyos vagy nem súlyos bejelentéseket szintén közvetlenül az EVPM-be továbbítja.

Azokról az invalid esetekről, melyek nem eredményeztek mellékhatást (pl. vakcinacsere), az OGYÉI egyedi mérlegelést követően e-mailen tájékoztatja az érintett jogosult magyarországi képviselőjét.^[27]

7.2.2. A vakcinákkal kapcsolatos bejelentések

Az oltást követő nemkívánatos eseményekről az NNK (Nemzeti Népegészségügyi Központ) haladéktalanul értesíti az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézetet (OGYÉI-t). Ez kezdetben korlátozott mennyiségű információt jelenthet. Itt nem a teljes körű információszolgáltatás, hanem a kivizsgálás gyors elindítása a cél.) A későbbiekben, amint rendelkezésre áll, elküldi a kivizsgálás részletes eredményét is, mely azonban több időt vehet igénybe. Az Intézet csak abban az esetben kapcsolódik be a kivizsgálásba, ha a beérkező jelentések alapján közegészségügyi szempontból sürgős intézkedésre van szükség.

7.2.3. Irodalmi esetek jelentése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles rendszeres időközönként figyelni a megjelenő szakirodalmat, különös tekintettel a Magyarországon megjelenő irodalomra. A szakirodalom monitorozása minden olyan hatóanyaggal kapcsolatban szükséges, amelyekkel a jogosult forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik Magyarországon és a készítmény ténylegesen forgalomba került.

A releváns folyóiratok azonosítása és folyamatos követése a jogosult felelőssége, figyelembe véve az Európai Gyógyszerügynökség által monitorozott hatóanyag- és irodalomlistát is. ^[26]

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) fokozott figyelmet fordít az EV-en keresztül a jogosultaktól érkező mellékhatás-jelentések minőségének ellenőrzésére. Az összes mellékhatás minőségi bejelentésével az OGYÉI Farmakovigilancia Főosztálya foglalkozik. ^[26]

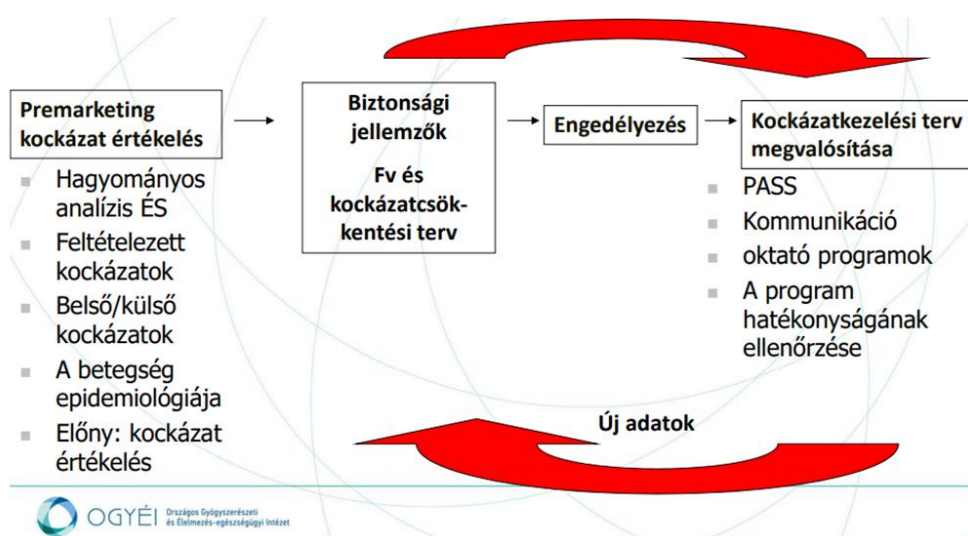
8. Kockázatkezelési terv pszichotrópok esetében

A kockázatkezelés fő lépései:

- A gyógyszerbiztonsági profil jellemzése (észlelés)
 - Milyen kockázatok ismertek és milyen lényeges információk hiányoznak a gyógyszerrel kapcsolatban
 - További adatgyűjtés és értékelés (farmakovigilancia terv)
 - A gyógyszerbiztonsági profil (és a hatásosság) további jellemzésére, újabb kockázatok azonosítására és a hiányzó információk megszerzésére irányuló terv és annak végrehajtása
 - Kockázatsökkentés (döntés)
 - A kockázatok csökkentésére irányuló tevékenységek megtervezése és végrehajtása
- Mindezek után mérjük a kockázatsökkentés hatékonyságát és nem kielégítő kockázatsökkentés esetén új intézkedéseket kell bevezetni. ^[27]

Kockázatkezelési rendszer:

Azon farmakovigilancia tevékenységek és beavatkozások összessége, melyeket egy adott készítmény vonatkozásában a kockázat azonosítására, jellemzésére, a kockázat megelőzésére vagy csökkentésére használnak, beleértve ezen tevékenységek eredményességének lemerését. → Kockázatkezelési terv (Risk management Plan- RMP)



8.ábra: A kockázatkezelési rendszer [27]

Rutin kockázatsökkentő intézkedések:

- Kísérőiratok (alkalmazási előírás, betegtájékoztató, címke)
- Kiszerezési egység nagysága, külleme
- Rendelhetőség
 - o Korlátozott orvosi rendelvényhez kötött
 - o Speciális orvosi rendelvényhez kötött (pszichotróp szerek, abúzus-potenciállal rendelkező szerek, narkotikumok)
- Kiadhatóság
 - o Vényköteles vagy OTC

Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések:

Mikor szükséges?

- o Rutin eszközökkel nem biztosítható a pozitív előny/kockázat hányados
- o A kockázat közegészségügyi jelentőségű / megelőzhető
- o Pl. súlyos mellékhatás, bonyolult alkalmazási mód, abúzuspotenciál, stb.
- o Kockázatarányos, a kezelés előnyeivel összevetve nem ró aránytalan terhet az egészségügyi ellátórendszerre, betegekre, hatóságra

Ilyenek például:

- Oktatóprogram
- Ellenőrzött hozzáférés program
- Egyéb (pl. terhességmegelőző program, ellenőrzött terjesztés) ^[27]

A hatékonyság ellenőrzése- indikátorok segítségével

Indikátor: a folyamat vagy eredmény olyan mérhető eleme (mutatószám vagy egyedi esemény), amely a folyamat / eredmény követésére és értékelésére alkalmazható. Nem méri közvetlenül a minőséget, csak jelzi azokat a területeket, amik további elemzést igényelnek.

A jó folyamat és eredményindikátorok jellemzői:

Egyértelmű; jól meghatározott; mérhető; releváns; könnyű / egyszerű mérni ^[27]

9. Összegzés

Napjainkban a társadalom előregedő összetétele miatt egyre több gyógyszerre van szükség, illetve egyre több eddig ismeretlen betegség üti fel a fejét nem csak hazánkban, hanem szerte a világban. Betegségek, amikre egyelőre még csak potenciális gyógyszerek vannak, és azoknak is még ismeretlen vagy csak részben ismert a biztonsági profilja. Egyre több természeti, társadalmi csapás éri az emberiséget, mint például a globális felmelegedés, társadalmi nyomás hatására kialakult teljesítmény kényszer, természeti katasztrófák, gazdasági válságok. Ezeket a tényezőket az emberek mikro szinten is megérzik. Nagyon sok mentális betegség háttere ugyanis a környezet hatására kezdődő belső szorongás, egyfajta generalizált szorongás. A társadalmi elvárásoknak való megfelelés képtelenségéből fakadó stressz, genetikailag öröklött betegségek garmadának trigger pontjai ezek a külső környezeti katasztrófák. Évről évre világszerte nő a pszichiátriai gondozottak száma, és a pszichotróp gyógyszerfelírások rátája. Ebből logikusan elgondolva arra következtetnénk, hogy a pszichiátriai területen végzett klinikai vizsgálatok száma és eredményei is ezzel párhuzamosan növekednek, de ez sajnos nem így van. Ugyanis a klinikai vizsgálatok száma továbbra sem növekszik számottevően ezen a területen, pedig pont ezekben a nehéz időkben lenne rá a legnagyobb igény.

Dolgozatom által én is, és remélem majd mások is világosabb képet kapnak a pszichotrópok gyógyszerbiztonságáról és arról, hogy mennyire fontos ez jelenleg és mennyire nagy igény lenne az egyes gyógyszerek 100%-ban pontos biztonsági profiljára, hogy a Thalidomid tragédiához hasonló esetek többé ne fordulhassanak elő.

Úgy gondolom sajnos manapság a pszichiátriai terület az egyik legérzékenyebb az alul jelentés és alul publikálás problematikájában. Pedig fontos volna minden pszichiáternek figyelembe vennie gyógyszerelés esetén az egyes pszichotrópok potenciális adverz gyógyszerreakcióit és az adott gyógyszer biztonsági profilját, illetve folyamatosan monitorozni az esetlegesen újonnan fellépő mellékhatásokat és rendszeresen jelenteni is azokat. Ehhez a farmakovigilanciái vizsgálatok adatai pontos és reális információt képesek nyújtani akár a specifikus ADR-ek klinikai szimptomáiról, a bekövetkezés súlyosságáról, a halálos kimenetelű mellékhatások rátájáról a különböző pszichotrópok tekintetében is.

10. Felhasznált irodalom:

1. <https://www.sztnh.gov.hu/kiadv/ipsz/200804-pdf/05.pdf>

2. Edoardo Spina, Gianluca Trifi rò: *Pharmacovigilance in Psychiatry*; Springer International Publishing Switzerland ; 2016

3. <https://hu.wikipedia.org/wiki/Pszichiátria>

4. https://hu.wikipedia.org/wiki/Pszichoaktív_szer

5. <http://www.farmakovigilancia.hu/node/2>

6. <https://ogyei.gov.hu/farmakovigilancia>

7. <https://www.chiesi.hu/pharmacovigilance/>

8. Ronald D. Mann, Elizabeth B. Andrews; **Pharmacovigilance**; second edition; John Wiley & sons ltd. West Sussex England; 2007.

9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040067/>

10. <http://www.farmakovigilancia.hu/node/19>

11. Lakner Géza, Renczes Gábor, Antal János: **Klinikai vizsgálatok kézikönyve**; SpringMed Kiadó 2009.

12. Gachályi Béla, Lakner Géza, Borvendég János: **Klinikai farmakológia a gyakorlatban** ; Springer Tudományos Kiadó, 2003.

13. **ICH Topic E 2- A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting**; Step 5; EMEA 2006 (*Elérhetősége:* https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf)

14. <http://www.farmakovigilancia.hu/node/10>
15. <https://www.eupati.eu/glossary/suspected-unexpected-serious-adverse-reaction/>
16. http://mellekhatas.gyogyszerugy.hu/index.php?option=com_content&view=article&id=2&Itemid=2
17. Gairik Sengupta, Subhrojyoti Bhowmick és mtsi.: ***Adverse drug reaction monitoring in psychiatry out-patient department of an Indian teaching hospital***; Indian J Pharmacol. 2011 Feb
18. Professor Ronald D. Mann és mtsi.; ***Prescription-event monitoring—recent progress and future horizons***; BJCP-British Journal of Clinical Pharmacology; 2002;
19. Ahmed M Abou-Setta, MD, PhD, Shima S Mousavi, és mtsi.; ***First-Generation Versus Second-Generation Antipsychotics in Adults: Comparative Effectiveness***; Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Aug.
20. Csukly Gábor előadás anyaga; ***Farmakodinámia és Farmakokinetika a pszichiátriai gyakorlatban - Gyógyszerhatást befolyásoló tényezők***; Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika
21. Vörös Viktor; ***A második generációs antipszichotikumok szerepe az affektív zavarok kezelésében – a szakirodalmi adatok áttekintése és a jövő perspektívái***; Neuropsychopharmacol Hung. 2012;
22. Kornum JB1, Nielsen RB, Pedersen L, és mtsi.; ***Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis***; Clinical Epidemiology, 09 Aug 2010,

23. Sharmila J. Menon; ***Psychotropic medication during pregnancy and lactation;***
Archives of Gynecology and Obstetrics volume; 21 August 2007;
24. https://www.ogyei.gov.hu/mellekhatasok_jelentese
25. Dr. Koncsi Gábor előadásanyaga; ***Gyógyszer okozta mellékhatások észlelése és jelentése a gyógyszer vizsgálatok során***
26. [https://www.ogyei.gov.hu/jel kot](https://www.ogyei.gov.hu/jel_kot)
27. Dr. Pallós Júlia előadása; ***Kockázatok és kezelésük;*** 2020. április