

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Marija M. Petronijević

**Farmakoepidemiološka studija
spontano prijavljenih hepatotoksičnih
reakcija na lekove i biljne dijetetske
suplemente**

doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Marija M. Petronijević

**Pharmacoepidemiological study of
spontaneously reported hepatotoxic
reactions of drugs and herbal dietary
supplements**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

Mentor

Prof. dr Katarina Ilić, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Članovi komisije

Prof. dr Herve Le Louet, vanredni profesor
Medicinski fakultet Univerziteta u Parizu 12 /
*Dr Herve Le Louet, professor
Henri Mondor University Hospital and Paris 12 University*

Prof. dr Nenad Ugrešić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Prof. dr Silva Dobrić, redovni profesor
Univerzitet odbrane – Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

Prof. dr Slavica Erić, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Datum odbrane: _____



U ovom istraživanju korišćeni su podaci Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije i baza Svetske zdravstvene organizacije koju održava Kolaborativni centar u Upsali. Zaključci doneti na osnovu dobijenih rezultata ne predstavljaju zvanično mišljenje ovih institucija.

Zahvaljujem se mom mentoru, prof. dr Katarini Ilić, na posvećenosti i dragocenim savetima tokom svih faza izrade ove doktorske disertacije.

*Marija Petronijević
Beograd, 2013.*

SKRAĆENICE I AKRONIMI

AIF	<i>Apoptosis Inducing Factor</i> ; Faktor indukcije apoptoze
ALFSG	<i>Acute Liver Failure Study Group</i> ; Studijska grupa akutne insuficijencije jetre
ALIMS	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
ALT	Alanin aminotransferaza
AP	Alkalna fosfataza
AST	Aspartat aminotransferaza
ATC klasifikacioni sistem	Anatomsko-terapijsko-hemijski klasifikacioni sistem
ATP	Adenozin trifosfat
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i> ; Nemačka agencija za lekove i medicinska sredstva
BLiDS	Biljni lekovi i dijetetski suplementi
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> ; Veće međunarodnih organizacija za medicinske nauke
CYP	Citohrom P
DIHF	<i>Drug Induced Hepatic Failure</i> ; Lekovima izazvana hepatička insuficijencija
DILI	<i>Drug Induced Liver Injury</i> ; Lekovima izazvano oštećenje jetre
DILIN	<i>Drug Induced Liver Injury Network</i> ; Registar oštećenja jetre izazvanih lekovima
DNK	Dezoksiribonukleinska kiselina
DS	Dijetetski suplementi
EMA	<i>European Medicines Agency</i> ; Evropska agencija za lekove
Et-DIHF	Hepatička insuficijencija izazvana istovremenom primenom jednog ili više lekova i alkohola
Et-DILI	Lekovima izazvano oštećenje jetre pri istovremenoj upotrebi alkohola
EU	Evropska unija
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ;

	Američka agencija za hranu i lekove
GSH	Glutation
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> ; Visoko aktivna antiretrovirusna terapija
HATC klasifikacioni sistem	Herbalni anatomsko-terapijsko-hemijski klasifikacioni sistem
HIV	Virus humane imunodeficijencije
HF	<i>Hepatic failure</i> ; Hepatička insuficijencija
HH	<i>Herbal Hepatotoxicity</i> ; Hepatotoksičnost biljaka
HNE	4-hidroksinonenal
HR	Hepatotoksične reakcije
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i> ; Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju
ID	Identifikacioni broj
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i> ; Internacionalni normalizovani odnos
IQR	<i>Interquartile Range</i> ; Interkvartilni opseg
LOOH	Lipidni hidroperoksidi
MCP	<i>Monocyte Chemotactic Protein</i> ; Monocitni hemotaktički protein
MDA	Malondialdehid
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Medicinski rečnik za regulatorne aktivnosti
MPT	<i>Mitochondrial Permeability Transition</i> ; Promena permeabilnosti membrana mitohondrije
NAPQI	N-acetil-para-benzohinonimin
NCF	Nacionalni centar za farmakovigilancu (Srbije)
NR	Neželjene reakcije
NSAIL	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi
OR	<i>Odds Ratio</i>
OTC	<i>Over the Counter</i> ;

	Lekovi koji se izdaju bez lekarskog recepta
PIS	Poslovno informacijski sistem
PMK	Polinezasićene masne kiseline
POLG	Gen koji kodira DNK polimerazu γ
PT	<i>Preferred term</i>
RNK	Ribonukleinska kiselina
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> , Reaktivni oblici kiseonika
SAD	Sjedinjene Američke Države
SLE	Sistemska <i>lupus erythematosus</i>
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i> ; Standardni upit MedDRA-e
SOC	<i>System Organ Class</i> ; Klasa organskih sistema
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> ; Sažetak karakteristika leka
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TNF α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> ; Faktor nekroze tumora alfa
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> ; Gornja granica normalnih vrednosti
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i> ; Centar za praćenje u Upsali
VS.	<i>Versus</i> ; prema
WHO-ART	<i>World Health Organization Adverse Reaction Terminology</i> ; Rečnik neželjenih reakcija Svetske zdravstvene organizacije
WHO-UMC	<i>World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre</i> ; Kolaborativni centar SZO u Upsali

DEFINICIJE

Lek Proizvod koji se stavlja u promet u određenoj jačini, farmaceutskom obliku i pakovanju, a koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci za koju se pokazalo da ima svojstvo da leči ili sprečava bolesti kod ljudi, odnosno životinja, kao i supstancu ili kombinaciju supstanci koja se može koristiti ili primenjivati na ljudima, odnosno životinjama, bilo sa namerom da se ponovo uspostavi, poboljša ili izmeni fiziološka funkcija putem farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog dejstva ili da se postavi medicinska dijagnoza (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, 2010).

Biljni lek Svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna ili više supstanci biljnog porekla u kombinaciji s jednim ili više biljnih preparata (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, 2010).

Dijetetski suplementi Namirnice koje dopunjuju normalnu ishranu i predstavljaju koncentrovane izvore vitamina, minerala ili drugih supstanci sa hranljivim ili fiziološkim efektom, pojedinačno ili u kombinaciji, a u prometu su u doziranim oblicima dizajnirane da se uzimaju u odmerenim pojedinačnim količinama (kapsule, tablete, kesice praška, ampule tečnosti, bočice za doziranje u kapima i dr.) (Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda, 2010).

Biljni dijetetski suplementi Sadrže kao aktivni sastojak biljke, biljne sirovine, preparate biljnih sirovina, ili sastojke izolovane iz biljnog materijala, pojedinačno ili kao mešavinu (Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda, 2010).

Sažetak karakteristika leka Dokument proizvođača koji sadrži osnovne informacije o leku i obavezan je deo dokumentacije za dobijanje dozvole za lek (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, 2010).

Neželjeni događaj Neželjeno iskustvo koje se dogodilo u periodu primene leka i za koje uzročno-posledična veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo je bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primenom leka (Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2011).

Neželjena reakcija Svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila pri primeni uobičajene doze leka kod ljudi (SZO, 1972; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2011). Svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek (*Directive* 2010/84/EU).

Ozbiljna neželjena reakcija	Štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja ima za posledicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, trajno ili teško oštećenje, odnosno invalidnost, bolničko lečenje ili produžetak bolničkog lečenja, kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju, drugo medicinski značajno stanje (ICH E2D, 2003; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2011).
Neočekivana neželjena reakcija	Reakcija na lek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u Sažetku karakteristika leka (ICH E2D, 2003; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2011).
Farmakovigilanca	Nauka i skup aktivnosti usmerenih ka otkrivanju, proceni, razumevanju i sprečavanju neželjenih reakcija i drugih problema vezanih za upotrebu leka (WHO, 2002).
Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju	Dokument koji sadrži najviše mogućih podataka o pojedinačnom slučaju dobijenih iz primarnog izvora prijave jedne ili više neželjenih reakcija pri primeni jednog ili više lekova kod jednog pacijenta (Individual Case Safety Report) (Volume 9A, 2008).
Suspektan lek	Lek za koji se sumnja da je uzrokovao neželjenu reakciju.
Konkomitantan lek	Lek koji je istovremeno primenjivan sa suspektnim lekom.
Signal	Predstavlja informaciju o mogućoj uzročno-posledičnoj povezanosti leka i neželjenog događaja, koja ranije nije bila poznata ili dovoljno dokumentovana (WHO, 2002).

Farmakoepidemiološka studija spontano prijavljenih hepatotoksičnih reakcija na lekove i biljne dijetetske suplemente

Rezime

Usled mogućih veoma ozbiljnih kliničkih posledica i velikih poteškoća pri otkrivanju i dijagnostikovanju, hepatotoksičnost lekova ili lekovima izazvano oštećenje jetre (*Drug Induced Liver Injury* – DILI) predstavlja veoma značajan rizik za bezbednost pacijenata i uvek aktuelan farmakoterapijski izazov za zdravstvene radnike, regulatorne agencije i farmaceutsku industriju. Iako se biljni lekovi i dijetetski suplementi (BLiDS) generalno smatraju bezbednim i imaju široku upotrebu, objavljeni pojedinačni slučajevi pojave toksičnog oštećenja jetre pri njihovoj primeni ukazuju na značaj ispitivanja hepatotoksičnog potencijala ovih proizvoda. Hepatotoksične reakcije (HR) uglavnom ostaju neidentifikovane tokom pretkliničkih i kliničkih ispitivanja i otkrivaju se tokom postmarketinškog praćenja leka (faza IV).

U okviru ove disertacije istraživani su postmarketinški podaci o bezbednosti lekova i BLiDS evidentirani sistemom spontanog prijavljivanja. Primenom jasno definisanih kriterijuma izvršeno je pretraživanje dve baze bezbednosnih izveštaja o pojedinačnim slučajevima (*Individual Case Safety Report* – ICSR), i to: baze Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (*VigiBase*TM) i nacionalne baze Republike Srbije (baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu - NCF). U identifikovanim slučajevima hepatotoksičnosti analizirane su dostupne informacije o prijavljenom suspektom leku i/ili biljnoj vrsti, vrsti hepatotoksične reakcije, polu, uzrastu, upotrebi alkohola, osnovnim bolestima, istovremeno primenjivanim lekovima i/ili BLiDS, i zemlji porekla. Dobijeni su sledeći rezultati:

1) Istraživanje slučajeva lekovima izazvane hepatičke insuficijencije evidentiranih u *VigiBase*TM tokom desetogodišnjeg perioda od 01.01.2000. do 31.12.2009. godine

U navedenom periodu identifikovano je 6.370 slučajeva lekovima izazvane hepatičke insuficijencije (*Drug Induced Hepatic Failure* – DIHF) prijavljenih *VigiBase*TM iz 38 zemalja. SAD su prijavile najveći broj ICSR (4.659; 73,1%). Od evropskih zemalja, najveći broj prijava DIHF dostavile su Nemačka (423; 6,6%) i Velika Britanija (316; 5,0%). Broj slučajeva u kojima su pacijenti bili ženskog pola (Ž) je bio statistički značajno veći i iznosio je 3.237 (50,82%) slučajeva, dok je 2.754 (43,23%) slučajeva

bilo muškog pola (M) ($p < 0,001$). Najzastupljenija je bila starosna grupa pacijenata od 50 do 59 godina (875; 13,74%), a potom 60-69 godina (837; 13,13%) i 40-49 (831; 13,05%). Nakon isključenja prijava u kojima je nedostajala informacija o polu ili uzrastu pacijenata, učešće žena u prijavama DIHF je iznosilo 54,03%, odnosno zastupljenost mlađih od 55 godina u prijavama DIHF je bila 56,48%. U ovoj starosnoj grupi preovladao je ženski pol (56,81%; \check{Z} -1.509 vs. M-1.147; $p < 0,001$), dok kod starijih (≥ 55 godina) oba pola su bila ravnomerno zastupljena (M-1.039 vs. \check{Z} -1.036). Ukupan broj suspektnih lekova i njihovih različitih kombinacija iznosio je 941. Najčešće je prijavljivan paracetamol (742; 11,65%), zatim troglitazon (367; 5,76%) i valproinska kiselina (176; 2,76%). Identifikovano je 11 lekova za koje je hepatička insuficijencija (HF) neočekivana reakcija: ciklofosamid, talidomid, gabapentin, fenitoin, vinkristin, ibuprofen, citarabin, olanzapin, peginterferon-alfa 2b, oksikodon i pioglitazon. Identifikovano je 77 lekova za koje je bilo 20 ili više prijava kod pacijenata muškog ili ženskog pola. Za 20 lekova je bio značajno veći broj prijava kod žena, a za 17 kod muškaraca. Najčešće prijavljivane terapijske klase lekova bile su: analgetici (15,53%), antineoplastici (11,93%) i antibakterijski lekovi za sistemsku primenu (10,46%). Razlika u prijavljivanju DIHF između polova uočena je kod 7 grupa lekova. Ženski pol je statistički značajno dominirao u slučajevima prijavljenim za analgetike, antiepileptike, antiinflamatorne i antireumatske lekove, psihoanaleptike, antibakterijske lekove za sistemsku primenu i antidijabetike. Sa druge strane, muški pol je bio statistički značajno zastupljeniji u prijavama HF za antivirusne za sistemsku primenu, koji su uglavnom bili anti-HIV lekovi.

2) Istraživanje slučajeva lekovima izazvanog oštećenja jetre pri istovremenoj upotrebi alkohola evidentiranih u *VigiBase*TM od njenog osnivanja 1968. godine do 31.12.2011. godine

U navedenom periodu u bazi SZO su evidentirana 602 slučaja lekovima izazvanog oštećenja jetre pri istovremenoj upotrebi alkohola (Et-DILI) iz 19 zemalja. Najveći broj ICSR prosledile su: SAD (468; 77,74%), Australija (53; 8,80%) i Nemačka (31; 5,15%). Od ukupnog broja prijava Et-DILI (602), 361 (60,0%) slučaj je bio muškog i 219 (36,4%) slučajeva ženskog pola ($p < 0,001$). Većina pacijenata je bila mlađa od 55 godina (397; 65,95%). Broj različitih suspektnih lekova ili njihovih kombinacija u identifikovanim slučajevima Et-DILI iznosio je 321. Od toga, većina ICSR se odnosila

na hepatotoksičnost paracetamola primenjenog u vidu monokomponentnog proizvoda (199; 33,06%) ili kombinovanih preparata (87; 14,54%). Pored toga, najbrojnije su bile prijave za oksikodon (64; 10,63%), diazepam (26; 4,32%), alprazolam (25; 4,15%), kokain (25; 4,15%) i varfarin (24; 3,99%). Najčešće su prijavljivane sledeće HR: povećanje aspartat aminotransferaze (AST) (103; 17,11%), hepatička insuficijencija (100; 16,61%), povećanje alanin aminotransferaze (ALT) (96; 15,95%), abnormalna hepatička funkcija (63; 10,47%) i abnormalni testovi hepatičke funkcije (56; 9,30%). Učestalost smrtnih slučajeva je bila statistički značajno veća ($p < 0,05$) kod pacijenata ženskog pola (51; 23,29%) u odnosu na pacijente muškog pola (59; 16,34%).

3) Istraživanje suspektnih biljnih vrsta u slučajevima hepatobilijarnih poremećaja evidentiranih u Vigibase™ od njenog osnivanja 1968. godine do 31.12.2010. godine

U Vigibase™ je identifikovano 369 slučajeva hepatotoksičnosti biljaka (HH) prijavljenih tokom navedenog perioda iz 22 zemlje. Najveći broj slučajeva HH prijavila je Nemačka (124; 33,60%). Od ukupnog broja prijavi HH (369), statistički značajno veći broj slučajeva odnosio se na pacijente ženskog pola (69,92%; Ž-258 vs. M-96; $p < 0,001$). Starost pacijenata je bila u opsegu od 4 meseca do 88 godina, a u najvećem broju prijavi radilo se o pacijentima starosti 50-59 godina (98; 26,56%). Identifikovane su 83 suspektne biljne vrste ili njihove kombinacije u slučajevima hepatobilijarnih poremećaja. Najčešće su prijavljivane sledeće biljne vrste: *Cimicifuga racemosa* (56; 15,18%), *Chelidonium majus* (49; 13,28%), *Hypericum perforatum* (29; 7,86%), *Piper methysticum* (29; 7,86%) i *Ginkgo biloba* (24; 6,50%). U najvećem broju slučajeva HH prijavljene su sledeće HR: hepatitis (138; 37,40%), žutica (112; 30,35%), holestatski hepatitis (45; 12,20%), abnormalna hepatička funkcija (43; 11,65%) i hepatocelularno oštećenje (41; 11,11%). Identifikovane su biljne vrste za koje je hepatotoksičnost neočekivana NR (npr. *Ginkgo biloba*) ili je u literaturi opisana samo u izolovanim slučajevima (npr. *Hypericum perforatum*).

4) Istraživanje slučajeva hepatotoksičnosti evidentiranih u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu u periodu od 1995. do 2008. godine

U analiziranom periodu na teritoriji Srbije je prijavljeno 70 (3,9%) slučajeva hepatobilijarnih poremećaja sa ukupno 82 suspektne leka. Lekari su prijavili 81,43%, farmaceuti 5,71% i nosioci dozvole 12,86% slučajeva HR. Oba pola su bila podjednako zastupljena, ali su uočene razlike za pojedine grupe lekova. Npr. u

prijavama antiinfektivnih lekova dominirao je ženski pol (Ž-15 vs. M-7), dok su lekovi koji deluju na nervni sistem u većem broju prijavljeni kod muškaraca (M-13 vs. Ž-6). Najveći broj prijava nađen je za pacijente starosti od 41 do 60 godina (28; 40,00%), a većina pacijenata je bila mlađa od 55 godina (42; 60,00%). Najčešće su prijavljivani antiinfektivni lekovi za sistemsku upotrebu (22; 31,43%), lekovi koji deluju na nervni sistem (20; 28,57%), biljni dijetetski suplementi (10; 14,29%), hipolipemici (8; 11,43%) i antikoagulantni lekovi (7; 10,00%). Među pojedinačnim suspektnim lekovima najzastupljeniji su bili klozapin (6; 8,57%), simvastatin (6; 8,57%), karbamazepin (4; 5,71%) i ceftriakson (4; 5,71%). Od ukupno 96 HR, u najvećem broju slučajeva prijavljeno je povećanje hepatičkih enzima (44; 62,86%). Prijavljena su 4 (5,71%) slučaja sa fatalnim ishodom kao posledicom HR, dok je u 13 (18,57%) slučajeva evidentirana hospitalizacija pacijenta.

Rezultati su diskutovani u svetlu literaturnih podataka i izvršena su odgovarajuća poređenja sa rezultatima drugih studija. Kako nije bilo moguće sprovesti procenu kauzaliteta, identifikovanje neočekivanih slučajeva hepatotoksičnosti izvršeno je uz odgovarajuću kritičnost. Sagledani su faktori koji su mogli uticati na dobijene rezultate, kao što je upotreba lekova, prevalenca bolesti i geografske razlike. Opisana su uočena ograničenja sprovedenih istraživanja.

U okviru ove doktorske disertacije opisano je prijavljivanje hepatotoksičnosti lekova i BLiDS, identifikovani su najčešći suspektni agensi i nečekivani slučajevi. Takođe, ustanovljena je korelacija prijavljivanja DILI prema polu i uzrastu pacijenata, upotrebi alkohola i prisustvu drugih relevantnih medicinskih stanja.

Ključne reči: hepatotoksičnost, neželjene reakcije, spontano prijavljivanje, farmakovigilanca.

Naučna oblast: Farmakologija.

Uža naučna oblast: Farmakoepidemiologija

UDK broj: 616.3 : 616-035.9 (043.3)

616.36 : 633.8 (043.3)

Pharmacoepidemiological study of spontaneously reported hepatotoxic reactions of drugs and herbal dietary supplements

Summary

Due to potential for very serious clinical consequences and difficulties in detection and diagnosis, drug-induced liver injury (DILI) is a highly significant safety risk for patients and ongoing pharmacotherapeutic challenge for health professionals, regulatory agencies and pharmaceutical industry. Although herbal medicines and dietary supplements are widely used and generally considered safe, individual case reports on toxic liver injury associated with their administration indicate significance of investigation on hepatotoxic potential of herbal products. Hepatotoxic reactions (HRs) are usually not identified in preclinical and clinical studies, and get detected during post-marketing surveillance (phase IV).

This thesis involves research of post-marketing safety data on medicines and herbal products originating from the spontaneous reporting system. Clearly defined search criteria were applied for the investigation of two databases of individual case safety reports (ICSRs): the World Health Organization (WHO) database (VigiBase™) and the Serbian national database (the National Pharmacovigilance Centre - NPC database). In the identified cases of hepatotoxicity available data were analyzed with regards to suspected drug and/or herbal species, type of hepatotoxic reaction, gender, age, use of alcohol, underlying diseases, concomitant medications and/or HMDS, and reporting country. Following results were obtained:

1) Investigation of drug induced hepatic failure recorded in the VigiBase™ during the 10-year period, from January 01, 2000 to December 31, 2009

There were 6,370 cases of drug induced hepatic failure (DIHF) reported from 38 countries to the VigiBase™ in the analyzed period. The US reported the majority of ICSRs (4,659; 73.1%). Among the European countries, the highest number of DIHF reports was submitted by Germany (423; 6.6%) and the United Kingdom (316; 5.0%). Female gender (F) was reported in 3,237 (50.82%) cases of DIHF, whereas male gender (M) was found in 2,754 (43.23%) reports ($p < 0.001$). The majority of ICSRs referred to age group 50-59 (875; 13.74%), followed by groups aged 60-69 (837; 13.13%) and 40-49 years (831; 13.05%). After exclusion of reports of unknown gender or age, females

accounted for 54.03%, and age under 55 years represented 56.48% DIHF cases ($p < 0.001$). Females predominated in this age group (56.81%; F-1,509 vs. M-1,147; $p < 0.001$), while among older patients (≥ 55 years) both genders were evenly distributed (M-1,039 vs. F-1,036). In total, there were 941 suspected drugs and their different combinations in the DIHF reports. Paracetamol was the most commonly reported for causing hepatic failure, followed by troglitazone (367; 5.76%) and valproic acid (176; 2.76%). Hepatic failure (HF) was unlisted adverse reaction for the following 11 drugs: cyclophosphamide, thalidomide, gabapentin, phenytoin, vincristine, ibuprofen, cytarabine, olanzapine, peginterferon-alpha 2b, oxycodone and pioglitazone. There were 77 drugs with at least 20 reports in either males or females. For 20 drugs there were significantly more female HF reports, whereas reporting of 17 drugs was associated with male predominance. The most commonly reported drug classes were analgesics (15.53%), antineoplastics (11.93%), and antibacterials for systemic use (10.46%). Gender differences in DIHF reporting were observed for 7 drug classes. Females predominated with statistical significance in case reports of analgesics, antiepileptics, antiinflammatory and antirheumatic drugs, psychoanaleptics, antibacterials for systemic use, and antidiabetics. On the other hand, males were more frequent in case reports of antivirals for systemic use, mainly anti-HIV medicines.

2) Investigation of drug induced liver injury associated with use of ethanol reported to the VigibaseTM since its establishment in 1968 up to December 31, 2011

There were 602 cases of drug induced liver injury associated with use of ethanol (Et-DILI) reported from 19 countries to the VigibaseTM in the analyzed period. The highest numbers of ICSRs were reported by the US (468; 77.74%), Australia (53; 8.80%), and Germany (31; 5.15%). Out of total number of Et-DILI reports (602), there were 361 (60.0%) male and 219 (36.4%) female cases ($p < 0.001$). Most patients were younger than 55 years (397; 65.95%). There were 321 suspected drugs or their combinations in identified Et-DILI cases. Majority of ICSRs for Et-DILI referred to hepatotoxicity of paracetamol administered as either monocomponent (199; 33.06%) or combined product (87; 14.54%). Beside paracetamol, the highest numbers of Et-DILI reports were recorded for oxycodone (64; 10.63%), diazepam (26; 4.32%), alprazolam (25; 4.15%), cocaine (25; 4.15%), and warfarin (24; 3.99%). The most frequently reported HRs were: increase of aspartat aminotransferase (AST) (103; 17.11%), hepatic failure (100;

16.61%), increase of alanin aminotransferase (ALT) (96; 15.95%), abnormal hepatic function (63; 10.47%), and abnormal hepatic function tests (56; 9.30%). Fatal outcome of Et-DILI was statistically more frequent ($p < 0.05$) among female (51; 23.29%) than male cases (59; 16.34%).

3) Investigation of suspected herbal species in the cases of hepatobiliary disorders reported to the VigiBase™ since its establishment in 1968 up to December 31, 2010

There were 369 cases of herbal hepatotoxicity (HH) reported to the VigiBase™ from 22 countries in the analyzed period. Germany made the largest contribution with 4,124 (33.6%) ICSRs. Out of the total number of HH cases (369), there were significantly more female than male cases (69.92%; F-258 vs. M-96; $p < 0.001$). Patients' age ranged from 4 months to 88 years, and most patients were 50-59 years old (98; 26.56%). There were 83 suspected herbal species or their combinations identified in the cases of hepatobiliary disorders. The most common herbal species were: Cimicifuga racemosa (56; 15.18%), Chelidonium majus (49; 13.28%), Hypericum perforatum (29; 7.86%), Piper methysticum (29; 7.86%), and Ginkgo biloba (24; 6.50%). The most frequently reported HRs were: hepatitis (138; 37.40%), jaundice (112; 30.35%), cholestatic hepatitis (45; 12.20%), abnormal hepatic function (43; 11.65%), and hepatocellular injury (41; 11.11%). Cases of unexpected hepatotoxicity were identified for herbs with no previous published reports (e.g. Ginkgo biloba) or described in only isolated cases (e.g. Hypericum perforatum).

4) Investigation of hepatotoxicity reported to the National Pharmacovigilance Centre database in the period from January 01, 1995 to December 31, 2008

There were 70 (3.9%) cases of hepatobiliary disorders reported in Serbia for 82 drugs during period 1995-2008. Physicians, pharmacists, and marketing authorization holders reported 81.43%, 5.71%, and 12.86% hepatic ICSRs, respectively. In total, males and females were evenly distributed among hepatic cases, but differences between genders were observed for some drug classes. For example, females predominated in case reports of antiinfective drugs (F-15 vs. M-7), whereas reporting of drugs affecting nervous was more frequently associated with male gender (M-13 vs. F-6). Patients aged from 41 to 60 years were the most frequently involved (28; 40.00%), and majority was younger than 55 years (42; 60.00%). The most commonly reported drug classes were antiinfectives for systemic use (22; 26.83%), drugs affecting nervous system (19;

24.39%), herbal dietary supplements (10; 12.20%), hypolipidemic (7; 9.76%) and anticoagulant drugs (5; 8.54%). The highest numbers of reports referred to clozapine (6; 8.57%), simvastatin (6; 8.57%), carbamazepine (4; 5.71%), and ceftriaxone (4; 5.71%). Out of total 96 HRs, increase of hepatic enzymes was reported in the majority of cases (44; 62.86%). Fatal outcome of HR was reported in 4 (5.71%) cases, and for 13 (18.57%) patients hospitalization was required.

Obtained results were discussed in the view of literature data and appropriate comparisons to other studies' results were performed. Because it was not possible to assess causality, identified cases of unexpected hepatotoxicity were critically presented. Consideration of possible influences on the results included medicines' consumption, prevalence of diseases, sociological and geographical factors. Observed study limitations were outlined.

This doctoral dissertation presented reporting of hepatotoxicity of medicines and herbal products, the most frequent suspected agents and unexpected cases. Furthermore, associations of DILI reporting with gender, age, use of alcohol and presence of medical conditions were established.

Key words: hepatotoxicity, adverse reactions, spontaneous reporting, pharmacovigilance.

Academic expertise: Pharmacology.

Major in: Pharmacoepidemiology.

UDC N°: 616.3 : 616-035.9 (043.3)

616.36 : 633.8 (043.3)

1.	UVOD.....	1
1.1	Epidemiologija lekovima izazvanog oštećenja jetre	2
1.2	Patogenetski mehanizmi lekovima izazvanog oštećenja jetre.....	5
1.2.1	Intrinzička hepatotoksičnost.....	5
1.2.2	Idiosinkratska hepatotoksičnost.....	7
1.3	Kliničke manifestacije lekovima izazvanog oštećenja jetre	12
1.4	Dijagnoza lekovima izazvanog oštećenja jetre.....	13
1.4.1	Tipovi hepatičkog oštećenja	14
1.4.2	Dužina latentnog perioda.....	15
1.4.3	Karakteristike imunološki posredovane idiosinkratske reakcije	16
1.4.4	Odgovor na obustavu primene leka	16
1.5	Procena kauzaliteta hepatotoksičnih reakcija	18
1.6	Faktori rizika za nastanak lekovima izazvanog oštećenja jetre.....	21
1.6.1	Godine starosti.....	21
1.6.2	Pol.....	22
1.6.3	Dnevna doza	22
1.6.4	Ukrštena reakcija hepatotoksičnosti	23
1.6.5	Polifarmacija.....	23
1.6.6	Upotreba alkohola.....	26
1.6.7	Osnovne bolesti	27
1.6.8	Genetski i epigenetski faktori.....	28
1.7	Otkrivanje hepatotoksičnosti lekova i regulatorne mere	29
1.8	Farmakovigilanca	30
1.8.1	Sistem farmakovigilance i baze individualnih slučajeva neželjenih reakcija....	31
1.8.2	Međunarodni program Svetske zdravstvene organizacije za praćenje primene lekova	33
1.8.3	Nacionalni sistem farmakovigilance Republike Srbije	34
1.9	Hepatotoksičnost biljnih lekova i dijetetskih suplemenata	35
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
3.	METODE ISTRAŽIVANJA	40
3.1	Istraživanje baze Svetske zdravstvene organizacije (<i>VigiBase</i> TM).....	41
3.1.1	Lekovima izazvana hepatička insuficijencija.....	44

3.1.2	Hepatotoksičnost lekova pri istovremenoj upotrebi alkohola	45
3.1.3	Hepatotoksičnost biljnih lekova i dijetetskih suplemenata	46
3.2	Baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije	49
3.3	Statistička analiza	51
4.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	52
4.1	Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje hepatičke insuficijencije izazvane lekovima	55
4.1.1	Pacijenti: pol i uzrast	55
4.1.2	Suspekti lekovi	57
4.1.3	Suspekti lekovi i grupe lekova prema polu i uzrastu pacijenata.....	59
4.1.4	Upotreba alkohola.....	66
4.1.5	Osnovne bolesti pacijenta.....	68
4.1.6	Istovremena upotreba više lekova i/ili biljnih dijetetskih suplemenata.....	69
4.1.7	Zemlja porekla.....	70
4.2	Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje lekovima izazvanog oštećenja jetre pri istovremenoj primeni alkohola.....	72
4.2.1	Pacijenti: pol i uzrast	72
4.2.2	Suspekti lekovi i biljne vrste	73
4.2.3	Hepatotoksične reakcije.....	74
4.2.4	Zemlja porekla.....	76
4.3	Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje hepatotoksičnosti biljnih lekova i dijetetskih suplemenata	79
4.3.1	Pacijenti: pol i uzrast	79
4.3.2	Suspektne biljne vrste.....	80
4.3.3	Hepatobilijarni poremećaji	83
4.3.4	Upotreba alkohola.....	91
4.3.5	Osnovne bolesti pacijenta.....	91
4.3.6	Istovremena upotreba više biljnih dijetetskih suplemenata i/ili lekova.....	91
4.3.7	Zemlja porekla.....	91
4.4	Baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu – prijavljivanje hepatotoksičnosti u Srbiji	94

4.4.1	Suspekti lekovi/grupe lekova i biljni dijetetski suplementi.....	94
4.4.2	Pacijenti: pol i uzrast	97
4.4.3	Hepatotoksične reakcije u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu	99
4.4.4	Upotreba alkohola.....	101
4.4.5	Osnovne bolesti pacijenata	101
4.4.6	Istovremena upotreba više lekova i/ili biljnih dijetetskih suplemenata.....	102
4.4.7	Izveštač	102
5.	DISKUSIJA	103
5.1	Lekovi/grupe lekova koji su najčešće bili povezani sa razvojem hepatičke insuficijencije u bazi spontanijh prijava Svetske zdravstvene organizacije	104
5.2	Biljne vrste sa najvećim brojem spontanijh prijava hepatobilijarnijh reakcija u bazi Svetske zdravstvene organizacije	106
5.3	Specifičnosti registrovanog hepatotoksičnog dejstva lekova i biljnih dijetetskih suplemenata u Republici Srbiji.....	110
5.4	Faktori rizika	113
5.4.1	Uticaj pola i uzrasta pacijenata.....	113
5.4.2	Uticaj osnovnijh bolesti pacijenta.....	118
5.4.3	Uticaj upotrebe alkohola.....	120
5.5	Geografske razlike	121
5.6	Nedostaci istraživanja.....	122
6.	ZAKLJUČCI	124
7.	LITERATURA	127
	PRILOZI.....	150

1. UVOD

Jetra je izložena velikom riziku od toksičnog delovanja različitih supstanci (ksenobiotika) unetih u organizam. U kliničkoj praksi hepatotoksičnost je zabeležena pri primeni velikog broja lekova, uključujući i lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta (*Over the Counter* – OTC) i dijetetske suplemente (DS) (Abboud i sar., 2007; Larrey, 2000).

Lekovima izazvano oštećenje jetre (*Drug Induced Liver Injury* – DILI) može se definisati kao hepatičko oštećenje izazvano lekom ili DS koje dovodi do poremećaja testova ili funkcije jetre u odsustvu drugih mogućih etioloških faktora (Björnsson, 2010).

Zbog mogućih veoma ozbiljnih kliničkih posledica i velikih poteškoća pri otkrivanju i dijagnostikovanju, DILI predstavlja veoma značajan rizik za bezbednost pacijenata i uvek aktuelan farmakoterapijski izazov za zdravstvene radnike, regulatorne agencije i farmaceutske industrije.

1.1 Epidemiologija lekovima izazvanog oštećenja jetre

Sprovedena epidemiološka ispitivanja za sada nisu omogućila adekvatnu karakterizaciju DILI zbog metodoloških ograničenja, nestandardizovanih dijagnostičkih kriterijuma i nedostataka u sistemu evidentiranja i prijavljivanja neželjenih reakcija.

Oko **1.000 različitih lekova** je dovedeno u vezu sa ispoljavanjem hepatotoksičnih reakcija (HR) (Bleibel, 2007; Abboud i sar., 2007). Pored **predoziranja paracetamola**, kao najčešći uzročnici HR pominju se **antimikrobni lekovi**, **nesteroidni antiinflamatorni lekovi** (NSAIL) i **antiepileptici** (Maddur i sar., 2011). Iako se DILI smatra retkom neželjenom reakcijom (NR) koja se ispoljava kod jednog **u 1.000 do 100.000 pacijenata**, pouzdani podaci o incidenci DILI zapravo ne postoje (Navarro i sar., 2006). Populaciona studija sprovedena u Francuskoj je pokazala da se DILI javlja kod 14 od 100.000 stanovnika godišnje sa stopom hospitalizacije 12% i smrtnosti 6% (Sgro i sar., 2002). U ovoj studiji je ustanovljena čak 16 puta veća stopa ispoljavanja DILI nego što je procenjeno na osnovu spontanog prijavljivanja, ali moguće je da je zabeležena incidenca manja od realne.

DILI je redak uzrok hospitalizacije (0,048%) (Carey i sar., 2008). U bolničkim uslovima, DILI se javlja približno kod jednog od 100 hospitalizovanih pacijenata

(Meier i sar., 2005). U jednoj studiji je utvrđeno da je akutni hepatitis u oko 30% slučajeva izazvan lekovima (Galan i sar., 2005). Danas je u razvijenim zemljama DILI vodeći uzrok akutne hepaticke insuficijencije (Tabela 1).

Tabela 1. Uzroci akutne hepaticke insuficijencije jetre u različitim zemljama

Zemlja Period	Lek		Virus			NP	Drugo
	Paracetamol	Drugi lekovi	HAV	HBV	HEV		
Španija 1992-2000. ¹	2%	17%	2%	32%	...	35%	12%
Švedska 1994-2003. ²	42%	15%	3%	4%	...	11%	25%
Velika Britanija 1999-2008. ³	57%	11%	2%	5%	1%	17%	7%
Nemačka 1996-2005. ⁴	15%	14%	4%	18%	...	21%	28%
SAD 1998-2003. ⁵	39%	13%	4%	7%	...	18%	19%
Australija 1988-2001. ⁶	36%	6%	4%	10%	...	34%	10%
Pakistan 2003-2005. ⁷	0%	2%	7%	20%	60%	7%	4%
Indija 1989-1996. ⁸	0%	1%	2%	15%	44%	31%	7%
Sudan 2003-2004. ⁹	0%	8%	0%	22%	5%	38%	27%

1-Escorsell i sar., 2007; 2-Wei i sar., 2007; 3-Bernal i sar., 2009; 4-Hadem i sar., 2008; 5-Ostapowicz i sar., 2002; 6- Gow i sar., 2004; 7-Sarwar i sar., 2006; 8-Khuroo i Kamili, 2003; 9-Mudawi i Yousif, 2007.
... – nije prijavljeno; NP – nepoznato; HAV – virus hepatitisa A; HBV – virus hepatitisa B; HEV – virus hepatitisa E; SAD – Sjedinjene Američke Države.

Krajem 20. i početkom 21. veka ustanovljeni su **prospektivni registri pacijenata** na osnovu kojih se došlo do značajnih rezultata o DILI (Tabela 2).

Tabela 2. Prikaz prospektivnih studija o lekovima izazvanom oštećenju jetre

Izvor podataka Period	Broj pacijenata	Broj pacijenta sa idiosinkratskim DILI	Rezultati
Regionalni španski registar ¹ 1994-2004. god.	570	461	Godišnja incidenca DILI: 34,2±10,7/10 ⁶ stanovnika; godišnja incidenca ozbiljnih oblika DILI: 16,6±6,7/10 ⁶ stanovnika. Najčešći uzrok: antiinfektivni lekovi (32%), lekovi koji deluju na nervni sistem (17%) i lekovi koji deluju na mišićno-kostni sistem (17%). Najčešći lek: amoksicilin/klavulanska kiselina. Teži ishod povezan sa ženskim polom, hepatocelularnim oštećenjem i povećanim nivoom bilirubina.
ALFSG ² 1998-2001. god.	308	40	Predoziranje paracetamolom vodeći uzrok akutne hepatičke insuficijencije (39%), idiosinkratski DILI odgovoran za 13%. U grupi slučajeva paracetamolom izazvane HF ženski pol - 79%, a medijana uzrasta - 36 godina; u grupi idiosinkratskog DILI ženski pol - 72%, a medijana uzrasta - 41 godina.
ALFSG ³ 1998-2003. god.	662	79	Predoziranje paracetamola vodeći uzrok akutne hepatičke insuficijencije (42%), idiosinkratski DILI odgovoran za 12%. U analizi fokusiranoj na paracetamolom izazvanu HF ustanovljena je dominacija ženskog pola (74%) i medijana uzrasta pacijenata 37 godina.
ALFSG ⁴ 1998-2007. god	1.198	133	Idiosinkratski DILI uzrok 11,1% HF. Identifikovano preko 60 različitih lekova, među kojima su najčešći antimikrobni (46%). Ustanovljena je dominacija ženskog pola (70%).
DILIN ⁵ 2004-2007. god.	300	300	Ispitivan idiosinkratski DILI. Najčešći uzrok: antimikrobni lekovi (45,5%), lekovi koji deluju na nervni sistem (15%), biljni lekovi (9%), analgetici (5%), imunomodulatori (5%), antihipertenzivi (5%).
DILIN ⁶ - pedijatrija 2004-2009. god.	30	30	Ispitivan idiosinkratski DILI u pedijatrijskoj populaciji. Najčešći uzrok: antimikrobni lekovi (50%) i lekovi koji deluju na nervni sistem (40%), i to: minociklin (4), izoniazid (3), azitromicin (3), atomoksetin (3), i lamotrigin (3); 70% devojčice.

1-Andrade i sar., 2005; 2-Ostapowicz i sar., 2002; 3-Larson i sar., 2005; 4-Reuben i sar., 2010; 5-Chalasanani i sar., 2008; 6-Molleston i sar., 2011.

DILI-lekovima izazvano oštećenje jetre; HF-hepatička insuficijencija; ALFSG-studijska grupa akutne insuficijencije jetre u SAD-u (*Acute Liver Failure Study Group*); DILIN-registar lekovima izazvanog oštećenja jetre u SAD-u (*Drug Induced Liver Injury Network*).

1.2 Patogenetski mehanizmi lekovima izazvanog oštećenja jetre

DILI može biti **intrinzički** (predvidiv, dozno zavisian) ili **idiosinkratski** (nepredvidiv, dozno nezavisian).

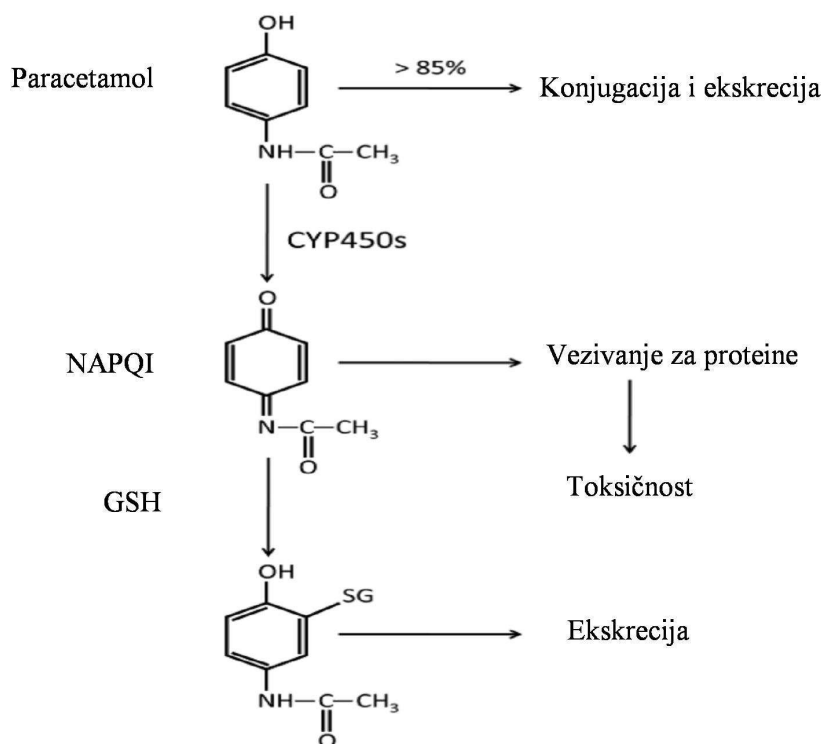
1.2.1 Intrinzička hepatotoksičnost

Lek koji najčešće uzrokuje intrinzičku hepatotoksičnost je paracetamol. Prvi biohemijski znaci centrilobularne nekroze jetre se javljaju u roku od 24 do 48 h od predoziranja paracetamolom. Najmanja doza u kojoj paracetamol ispoljava hepatotoksične efekte je 10 g kod odraslih, odnosno 150 mg/kg kod dece (*Makin i sar., 1997; Larson, 2007; Summary of Product Characteristics - SPC for paracetamol*). Iako je odavno poznato da je u osnovi hepatotoksičnih efekata paracetamola kovalentno vezivanje njegovog reaktivnog metabolita za ćelijske proteine, mehanizmi kojima paracetamol dovodi do oštećenja jetre i dalje su predmet istraživanja (*Bessems i sar., 2001; Nelson i Bruschi, 2007*). Pored stvaranja reaktivnog metabolita, današnji koncept mehanizma hepatotoksičnosti paracetamola uključuje i mitohondrijalnu disfunkciju i imunološke reakcije (*Chun i sar., 2009*).

1.2.1.1 Metabolizam paracetamola kod predoziranja

U toku procesa eliminacije, paracetamol se jednim delom (2-5%) oksiduje posredstvom citohrom P 450 izoenzima (CYP 450), primarno CYP 2E1, do elektrofilnog i visoko reaktivnog metabolita N-acetil-para-benzohinonimina (NAPQI). Kada se primene terapijske doze, reaktivni metabolit paracetamola NAPQI efikasno se detoksikuje konjugacijom sa glutationom (GSH). Međutim, kod primene toksičnih doza, rezerve GSH su nedovoljne da potpuno uklone NAPQI zbog čega se on vezuje za proteine jetre s posledičnim izazivanjem toksičnih efekata na jetru (Slika 1). Kao posledica vezivanja NAPQI za ćelijske proteine dolazi do smanjenja aktivnosti kalcijum-adenozintrifosfataze (kalcijum-ATP-aze), povećanja nivoa kalcijuma u citozolu, promene permeabilnosti i konačno dezintegracije ćelijske membrane (*Chun i sar., 2009*). Obnavljanjem rezervi GSH obezbeđuje se eliminacija slobodnog NAPQI i sprečavaju njegovi toksični efekti, zbog čega

se N-acetilcistein koristi kao odgovarajući antidot kod predoziranja paracetamola u kliničkoj praksi.



Slika 1. Stvaranje toksičnog metabolita paracetamola i njegova inaktivacija pomoću glutationa (Nelson i Bruschi, 2007)

NAPQI - N-acetil-para-benzohinonimin; GSH – glutation.

1.2.1.2 Mitohondrijalna disfunkcija kod predoziranja paracetamola

Usled modifikacije proteina mitohondrija i povišenih nivoa kalcijuma u citozolu, može doći do depresije mitohondrijalne respiracije, smanjenja sinteze ATP i indukovanja oksidativnog stresa što ima za posledicu stvaranje peroksinitrita. Kovalentnim vezivanjem peroksinitrita za proteine produbljava se disfunkcija mitohondrija. Konačno dolazi do kolapsa membrana mitohondrija, prekida sinteze ATP, oslobađanja mitohondrijalnih proteina u citoplazmu i onkotske nekroze hepatocita (Jaeschke i Bajt, 2006; McGill i sar., 2012).

1.2.1.3 Imunološke reakcije kod predoziranja paracetamola

Odgovor imunog sistema ima važnu ulogu u progresiji oštećenja jetre izazvanog paracetamolom. Smrt ćelija aktivira Kupferove ćelije, odnosno hepatičke makrofage, koji oslobađaju citokine, uključujući interleukine (IL), IL-12, IL-18, i faktor nekroze tumora- α (*Tumor Necrosis Factor-alpha*, TNF- α), koji dalje aktiviraju NK ćelije i T ćelije ubice. Njihovom citotoksičnom aktivnošću dodatno se stimuliše aktivacija Kupferovih ćelija i pojava hemokina. Inflamatorni medijatori, citokini i hemokini, uslovljavaju aktivaciju i akumulaciju neutrofila u jetri što vodi daljoj egzacerbaciji hepatičkog oštećenja (*Liu i Kaplowitz, 2006*).

1.2.2 Idiosinkratska hepatotoksičnost

U razvoj idiosinkratskog DILI uključeno je nekoliko, često nedovoljno razjašnjenih, mehanizama uz pokretanje više regulatornih puteva i prisustvo različitih faktora rizika, zbog čega još uvek ne postoji adekvatan eksperimentalan model za ispitivanje mnogih hepatotoksina. Odvijanje ovih procesa može se sagledati u 3 faze (*Russmann i sar., 2009*): **I – inicijalna faza, II – povećanje permeabilnosti mitohondrijalnih membrana i III – apoptoza i nekroza.**

1.2.2.1 Inicijalna faza

Lekovi ili češće njihovi reaktivni metaboliti mogu izazvati ćelijski stres, delovati na funkciju mitohondrije ili pokrenuti specifični imunološki odgovor. U razvoju hepatičkog oštećenja, ova tri procesa predstavljaju inicijalne mehanizme (Slika 2).

Ćelijski stres može biti iniciran pražnjenjem depoa glutaciona i vezivanjem reaktivnih metabolita za enzime, lipide, nukleinske kiseline i druge molekule u ćeliji. Osim toga, lek/reaktivni metabolit može specifično inhibirati određene hepatocelularne funkcije, npr. pumpu za izbacivanje žučnih soli, što usled intracelularne akumulacije supstrata može dovesti do sekundarnog oštećenja hepatocita (*Pauli-Magnus i sar., 2005*).

Na nivou mitohondrija, lek/reaktivni metabolit može prekinuti ili inhibirati respiratorni lanac i tako dovesti do smanjenja ATP i povećanja reaktivnog kiseonika (*reactive oxygen*

species – ROS), inhibicije beta-oksidacije, oštećenja mitohondrijalne DNK ili ometanja njene replikacije. Osim toga, otvaranjem pora u unutrašnjoj membrani, mogući su i direktni efekti povećanja permeabilnosti membrana mitohondrije (*mitochondrial permeability transition* – MPT) (Pessayre i sar., 1999).

Vezivanjem leka/reaktivnog metabolita za proteine nastaju veliki kompleksi (hapteni) koji mogu izazvati imunološki odgovor u vidu direktnog citolitičkog delovanja T ćelija praćenog oslobađanjem inflamatornih citokina ili posredstvom formiranja antitela (Russmann i sar., 2009).

U određenim slučajevima, inicijalni toksični efekti mogu pogoditi neparenhimske ćelije jetre (npr. epitelne ćelije žučnih kanala, zvezdaste ćelije, sinusoidalne ćelije, Kupferove ćelije), a njihovi poremećaji mogu dovesti do sekundarnog oštećenja hepatocita i nastanka insuficijencije jetre (Lee, 2003).

Iako različite hepatotoksine u principu karakteriše specifičan mehanizam delovanja, treba imati na umu da jedan lek može dovesti do oštećenja jetre istovremenim pokretanjem većeg broja puteva, kao i da za mnoge lekove još uvek nisu potpuno definisani svi mogući mehanizmi hepatotoksičnih efekata.

1.2.2.2 Promena permeabilnosti mitohondrijalnih membrana

Bez obzira koji je inicijalan mehanizam, u II fazi dolazi do **promene permeabilnosti mitohondrijalnih membrana** (MPT). Ukoliko već sam lek/reaktivni metabolit ne deluje direktno na nivou mitohondrija, MPT može nastati usled teškog ćelijskog stresa ili posredstvom aktivacije receptora smrti u uslovima blažeg ćelijskog stresa i/ili imunološke reakcije. Procesi koji nastaju kod teškog ćelijskog stresa rezultiraju aktivacijom proapoptičkih (npr. Bax, Bak, Bad) i inhibicijom antiapoptičkih (npr. Bcl-2, Bcl-xL) proteina Bcl-2 familije i zatim efektom MPT. U slučaju blažeg ćelijskog stresa i/ili imunološke reakcije, može doći do narušavanja ravnoteže između preventivnih citokina (npr. IL-4, IL-10, IL-13, monocitni hemotaktički protein-1 – MCP-1) i onih koji promovišu oštećenje (npr. IL-12). Posledično, ćelije jetre se senzitišu i postaju osetljivije na letalne efekte TNF α i Fas liganda (FasL) koji se oslobađaju u okviru inflamatornog i/ili imunog

odgovora. Njihovim vezivanjem za receptore smrti aktivira se kaspaza 8 koja dalje može stimulisati proapoptičke proteine Bcl-2 familije (npr. Bid) i signalne molekule ceramide, što konačno dovodi do efekta MPT, ulaska protona u mitohondriju i prestanka proizvodnje ATP (Russmann i sar., 2009).

1.2.2.3 Apoptoza i nekroza

Bez obzira da li je nastao usled efekta MPT ili direktnog toksičnog dejstva leka/metabolita na mitohondrije, nedostatak ATP u mitohondrijama dovodi do ekspanzije matriske organele, povećanja propustljivosti spoljašnje membrane i oslobađanja citohroma c i drugih proapoptičkih proteina mitohondrija u citozol ćelije (Malhi i Gores, 2008). Do programirane ćelijske smrti ili apoptoze dolazi ukoliko oštećenje mitohondrija nije suviše intenzivno, jer je za ovaj proces ipak potreban određeni broj intaktnih mitohondrija koje će obezbediti ATP. U suprotnom, kada je proces degradacije mitohondrija veoma brz, raspoložive količine ATP su nedovoljne za odvijanje apoptoze, pa nastupa nekroza uz prateće oslobađanje inflamatornih citokina što dodatno pogoršava inicijalno oštećenje (Leist i sar., 1997).

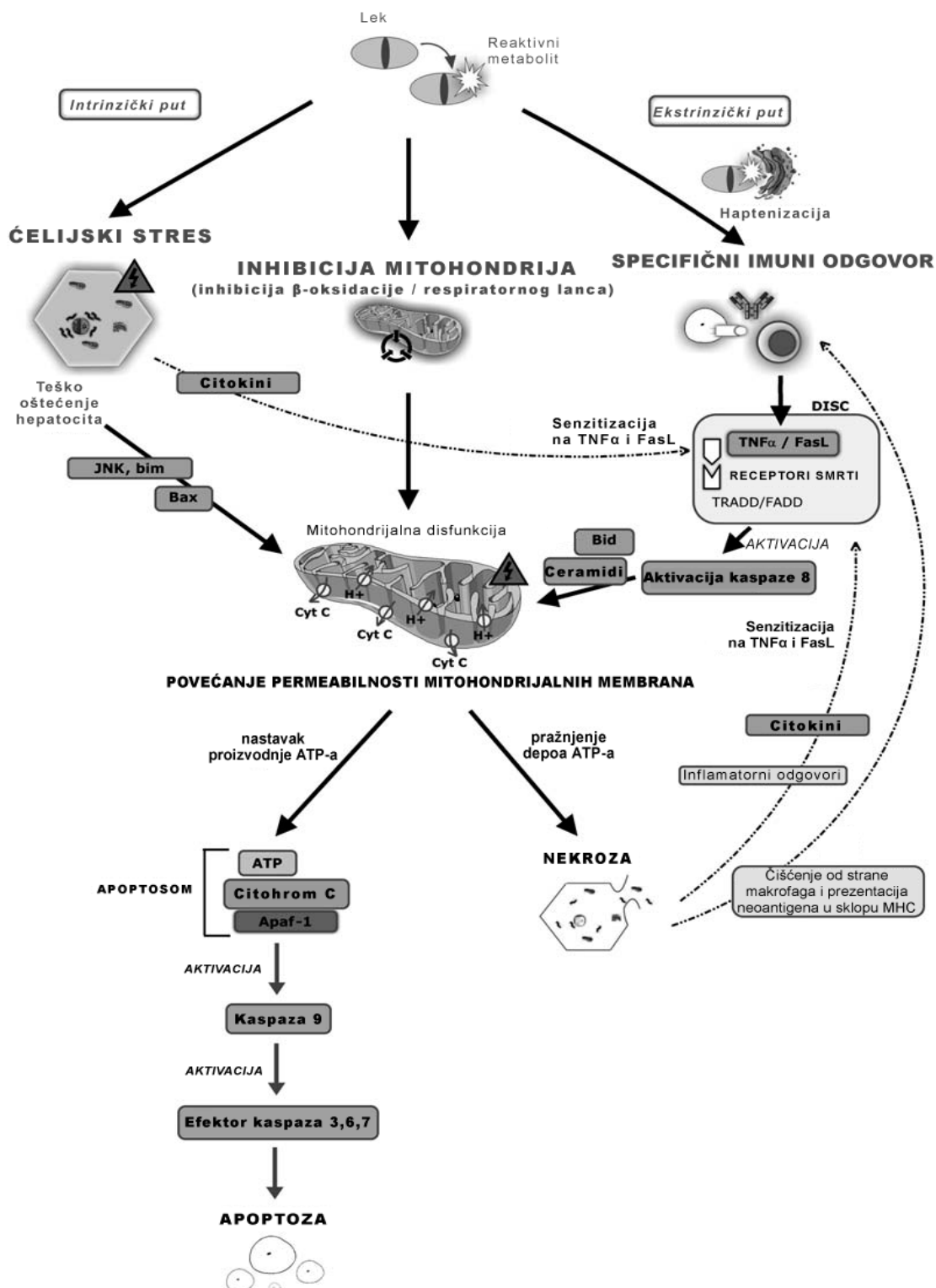
Međutim, procesi apoptoze i nekroze ne moraju biti tako jasno odvojeni. Jedan isti hepatotoksin može izazvati jedan ili drugi proces, ali i oba istovremeno, zavisno od primenjene doze i vulnerabilnosti hepatocita (Russmann i sar., 2009).

1.2.2.4 Protektivni mehanizmi i regeneracija jetre

U pojedinim slučajevima, nakon inicijalnog ispoljavanja HR, može doći do njihovog spontanog povlačenja i pored nastavka upotrebe leka (npr. normalizovanje inicijalno povišenih vrednosti hepatičkih enzima). Uporedo sa procesima oštećenja ćelija jetre, aktiviraju se protektivni mehanizmi koji mogu rezultirati adaptacijom i regeneracijom. Da li će hepatičko oštećenje progredirati ili će doći do oporavka, zavisi od odnosa između toksičnih i regenerativnih efekata brojnih medijatora koji se oslobađaju tokom nastalih procesa (npr. toksični medijatori – NO, ROS, TNF- α , IL-1, interferon- γ , IL-12, IL-18 i preventivni – IL-4, IL-10, IL-13, MCP-1) (Kaplowitz, 2007).

Ključnu ulogu u zaštiti ćelija ima GSH zahvaljujući antioksidativnom delovanju, ali i njegovim efektima na druge mehanizme oštećenja ili zaštite ćelija (npr. zaštitni efekti GSH od Fas-om indukovane apoptoze, zatim velike količine GSH su potrebne za ekspresiju NF- κ B zavisnih gena „preživljavanja“, i dr) (Russman i sar., 2009).

Mehanizmi kojima se ćelija štiti od toksičnih efekata TNF- α uključuju indukciju NF- κ B signala koji promovise ekspresiju gena „preživljavanja“. Takođe, u prisustvu TNF- α , autokrinom aktivacijom Kupferovih ćelija, oslobađa se IL-6 koji zajedno sa faktorom rasta hepatocita inicira proces regeneracije (Kaplowitz, 2007).



Slika 2. Mehanizmi hepatotoksičnosti lekova (Russmann i sar., 2009)

1.3 Kliničke manifestacije lekovima izazvanog oštećenja jetre

Toksični efekti leka/reaktivnog metabolita se mogu ispoljiti na svim ćelijama jetre (hepatociti, holangiociti, endotelijalne ćelije, zvezdaste ćelije, Kupferove ćelije) (Larrey, 2000). Posledično, DILI može prezentovati kliničku sliku gotovo svih akutnih i hroničnih hepatobilijarnih bolesti različite težine (Tabela 3), u opsegu od asimptomatskog povećanja hepatičkih enzima do fulminantne insuficijencije jetre koju karakteriše visoka stopa smrtnosti.

Tabela 3. Kliničke manifestacije lekovima izazvanog oštećenja jetre (Maddrey, 2007; Chang i Schiano, 2007)

Oštećenje jetre/ manifestacija	Primeri lekova koji mogu izazvati oštećenje	Oštećenje jetre/ manifestacija	Primeri lekova koji mogu izazvati oštećenje
Hepatocelularno oštećenje		Mešovito hepatičko oštećenje	
Povišeni nivo aminotransferaza	Skoro svi lekovi	Holestatski hepatitis	Lekovi koji mogu izazvati holestazu (fenitoin, sulfonamidi)
Akutni hepatitis	Izoniazid, ketokonazol, troglitazon*, bromfenak*, diklofenak, metildopa	Granulomi	
Hronični hepatitis	Minociklin	Alopurinol, karbamazepin	
Akutna hepatička insuficijencija	Halotan, izoniazid, amoksisicilin/klavulanska kiselina	Fibroza/ciroza	
Holestatsko oštećenje		Metotreksat	
Holestaza	Hlorpromazin, benoksaprofen*, eritromicin, fosinopril	Perisinusoidalna fibroza	Vitamin A
Bilijarna ciroza	Hlorpromazin	Pelioza	Oralni kontraceptivi, anabolički steroidi, azatioprin
Sklerozni holangitis	Floksuridin	Opstrukcija hepatičke vene	Oralni kontraceptivi
Steatoze		Venookluzivne bolesti	Busulfan, ciklofosamid
Makrovezikularna	Amjodaron, tamoksifen, nifedipin, anti-HIV lekovi	Neoplazme	
Fosfolipidoza	Amjodaron, tioridazin	Hepatički adenom	Oralni kontraceptivi, anabolički steroidi
Mikrovezikularna	Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, valproat-natrijum, tetraciklini	Hepatocelularni karcinom	Danazol
		Angiosarkom, holangiokarcinom	Anabolički steroidi, torotrast*

* - lekovi povučeni sa tržišta

1.4 Dijagnoza lekovima izazvanog oštećenja jetre

DILI je uglavnom reverzibilno oštećenje ako se obustavi primena toksičnog leka, pa je rano postavljanje dijagnoze izuzetno važno. Međutim, dijagnostika DILI je težak zadatak u rutinskoj kliničkoj praksi. Teškoće potiču od nespecifičnosti kliničkih karakteristika, osnovne bolesti koja može voditi hepatičkim poremećajima (npr. bakterijska infekcija), istovremene upotrebe više hepatotoksičnih lekova (npr. antituberkulotici), primene prividno bezbednih preparata (npr. biljnih lekova ili dijetetskih suplemenata) i postojanja nepotpunih ili nedostupnih podataka za analizu (npr. samomedikacija, neprijavljena zloupotreba ilegalnih supstanci ili informacije koje su stariji pacijenti mogli zaboraviti da prijave lekaru) (Larrey, 2000).

Danas se postavljanje dijagnoze DILI još uvek sprovodi prema složenoj i nestandardizovanoj proceduri, oslanjajući se primarno na isključenje alternativnih uzroka bolesti jetre i identifikaciji karakterističnog „potpisa“ leka na osnovu biohemijskih nalaza i specifičnosti toka bolesti, posebno u odnosu na iniciranje i prekid suspektne terapije (Lucena i sar., 2008).

Odgovarajućim pretragama treba isključiti virusnu etiologiju oštećenja jetre, alkoholizam, bilijarne, metaboličke/genetičke i hemodinamske poremećaje, autoimune reakcije, kao i moguće nehepatičke uzroke poremećaja testova funkcije jetre (npr. kongestivna srčana insuficijencija, malnutricija, oštećenje mišića). Izbor ispitivanja koja se sprovode u okviru „dijagnostike isključenja“ zavisi od prezentovanih karakteristika hepatičkog oštećenja i godina pacijenta (Abboud i Kaplowitz, 2007; Lucena i sar., 2008).

U daljem tekstu opisano je šta sve treba razmotriti u cilju identifikovanja karakterističnog „potpisa“ leka, koji se sastoji od poremećaja nivoa enzima jetre, dužine latentnog perioda, prisustva ili odsustva imunološki posredovane reakcije preosetljivosti i odgovora na obustavu primene suspektnog leka (*dechallenge*) (Abboud i Kaplowitz, 2007).

1.4.1 Tipovi hepatičkog oštećenja

Na osnovu promena u nivou alanin aminotransferaze (ALT) i alkalne fosfataze (AP) u odnosu na gornju granicu njihovih referentnih vrednosti (*upper limit of normal* – ULN), CIOMS je izvršio klasifikaciju oštećenja jetre (*Benichou*, 1990), koja je kasnije modifikovana od strane Američke agencije za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) (*Navarro*, 2005), na: **hepatocelularno, holestatsko i mešovito** oštećenje.

1.4.1.1 Hepatocelularno oštećenje

Karakteristično je predominantno povećanje ALT u odnosu na AP :

$$ALT > 3 \times ULN \text{ i } (ALT / ULN) / (AP / ULN) \geq 5$$

Hepatocelularno oštećenje se klinički manifestuje kao akutni hepatitis koji može biti različite težine - od asimptomatskog povećanja hepatičkih enzima, preko malaksalosti, mučnine, povraćanja, abdominalnog bola, žutice, pa sve do akutne insuficijencije jetre. Kod određenih pacijenata, asimptomatske hepatičke reakcije se mogu povući tokom duže upotrebe leka usled fenomena adaptacije, dok kod drugih dolazi do progresije hepatotoksičnih efekata koja zahteva prekid primene leka. U najvećem broju slučajeva, tokom nekoliko nedelja nakon obustave leka, hepatocelularno oštećenje se povlači i vrednosti hepatičkih enzima se vraćaju na referentni nivo (*Abboud i Kaplowitz*, 2007).

Stepen povećanja nivoa ALT ne odražava adekvatno težinu nastale bolesti jetre; pokazalo se da je prisustvo žutice bolji prediktor mortaliteta. Naime, u skladu sa *Hy*-ovim zakonom (*Hy's Law*), u slučajevima lekom indukovano hepatitis kod kojih je evidentno trostruko povećanje nivoa bilirubina (> 3 ULN), očekivana stopa smrtnosti je oko 10% (5-50%) (*Zimmerman*, 1999).

1.4.1.2 Holestaza

Karakteristično je predominantno povećanje AP u odnosu na ALT:

$$AP > 2 \times ULN \text{ i } (ALT / ULN) / (AP / ULN) \leq 2$$

Delovanjem na transportne proteine u membrani žučnih kanalića, lekovi mogu poremetiti protok žuči i izazvati holestazu bez ili sa malim oštećenjem ćelija (Trauner, 1998). U kliničkoj slici javljaju se abdominalni bol i groznica ili hronična žutica i pruritus. Iako stepen životne ugroženosti nije isti kao kod hepatocelularnog oštećenja, holestatski DILI može dovesti do hronične duktopenije (smanjenja broja intrahepatičkih žučnih kanala), a retko i do ciroze. Po obustavi leka, dolazi do dugotrajnijeg oporavka tokom nekoliko meseci, verovatno zbog sporije regeneracije holangiocita u odnosu na hepatocite (Abboud i Kaplowitz, 2007).

1.4.1.3 Mešovito oštećenje

Kod mešovitog tipa oštećenja jetre dolazi do istovremenog povećanja nivoa oba enzima, ALT i AP, i to na sledeći način:

$$\text{ALT} > 3 \times \text{ULN} \text{ i } \text{AP} > 2 \times \text{ULN} \text{ i } 2 < (\text{ALT} / \text{ULN}) / (\text{AP} / \text{ULN}) < 5$$

Kod mešovitog tipa hepatičkog oštećenja, nagomilavanje žučnih kiselina dovodi do sekundarnog oštećenja hepatocita, pa su istovremeno prisutni i akutni hepatitis i holestaza (Lee, 2003). Obično lekovi koji izazivaju holestatsko oštećenje mogu uzrokovati i mešoviti tip hepatičkog oštećenja i obrnuto (Abboud i Kaplowitz, 2007).

Od opisana tri tipa hepatičkog oštećenja, pacijenti sa hepatocelularnim hepatitisom imaju najveći rizik za nastanak akutne insuficijencije jetre – naglo otkazivanje funkcije jetre praćeno koagulopatijom i encefalopatijom, kada je prognoza preživljavanja bez transplatacije jetre veoma loša (Abboud i Kaplowitz, 2007; Bernal i sar., 2010).

1.4.2 Dužina latentnog perioda

Latentni period je vreme od početka primene leka do ispoljavanja hepatičke reakcije. Dozno zavisnu i predvidivu hepatotoksičnost, kakvu uzrokuje paracetamol, karakteriše kratak latentni period od najviše nekoliko dana. Međutim, većina lekova izaziva idosinkratske hepatotoksične reakcije, koje su dozno nezavisne, nepredvidive i imaju latentni period različitog trajanja – od 1 nedelje do godinu dana. Srednje dug latentni period (1-8 nedelja) se uglavnom javlja kod imunološki posredovane hepatotoksičnosti koja je

praćena groznicom, rašom i eozinofilijom (npr. sulindak, fenitoin, amoksicilin/klavulanska kiselina). Produženi latentni period, koji može biti i do godinu dana, sreće se kod neimunoloških idiosinkratskih reakcija (npr. izoniazid, troglitazon) koje predstavljaju poseban izazov u smislu razumevanja njihovog mehanizma i faktora rizika (Kaplowitz, 2007).

1.4.3 Karakteristike imunološki posredovane idiosinkratske reakcije

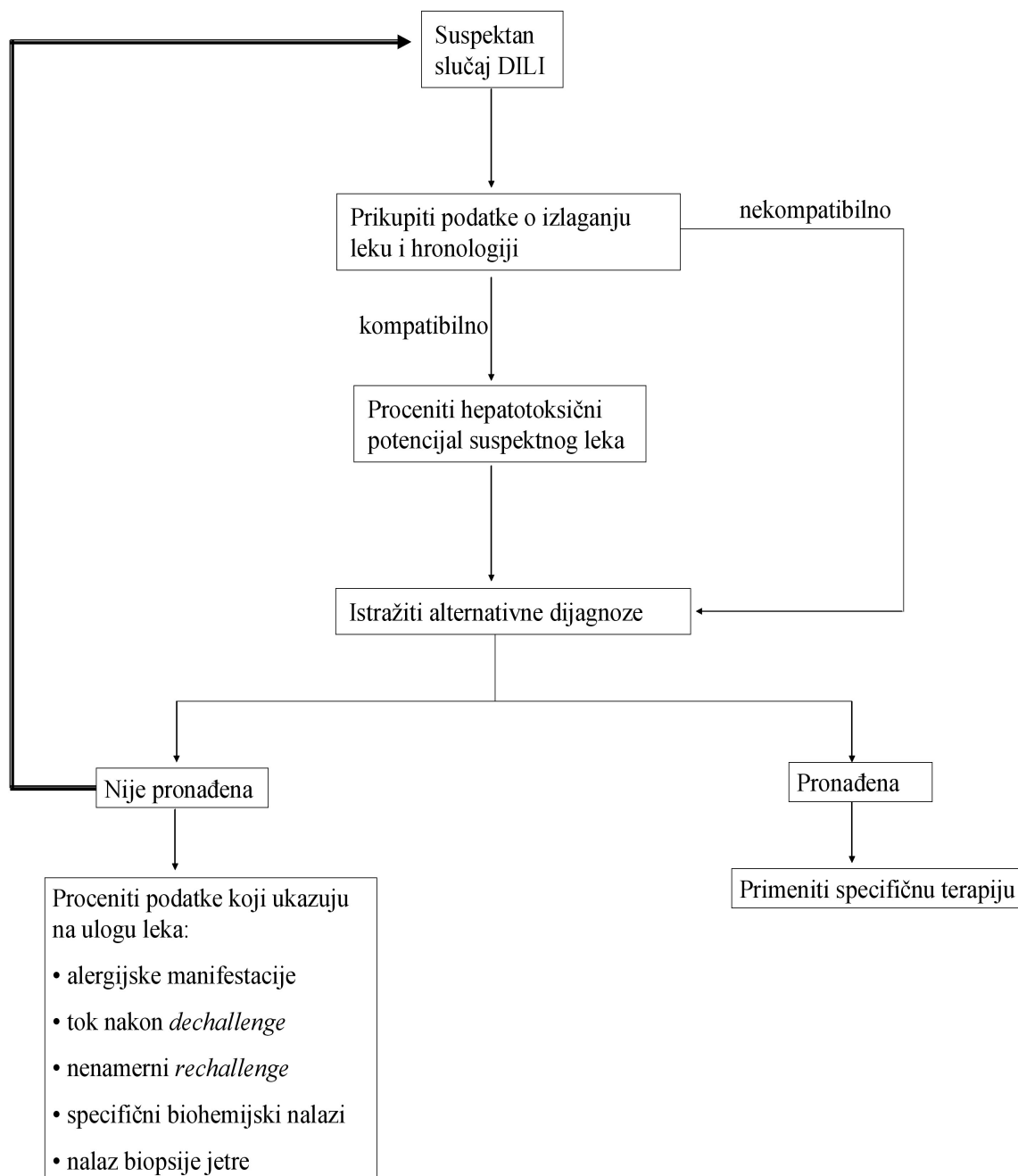
Imunološki posredovanu hepatotoksičnost prate tipični znaci preosetljivosti u vidu groznice, raša, eozinofilije i pojave autoantitela, koji međutim mogu varirati u ispoljavanju i čije odsustvo ne isključuje nužno alergijski mehanizam DILI. Za ovaj vid hepatotoksičnosti karakterističan je veoma brz i intenzivan relaps pri ponovnom uvođenju prethodno obustavljenog leka (*rechallenge*). Bilo da su imunološki posredovane ili ne, idiosinkratske hepatotoksične reakcije mogu uzrokovati i hepatocelularno i holestatsko, odnosno mešovito oštećenje jetre (Kaplowitz, 2007; Andrade, 2007).

1.4.4 Odgovor na obustavu primene leka

Pri razmatranju suspektne terapije koja je dovela do hepatotoksičnosti, treba uzeti u obzir ne samo lekove koje pacijent trenutno koristi, već i one koji je koristio u prethodnih meseca dana, imajući u vidu da imunološke reakcije mogu nastati i 3-4 nedelje nakon prekida primene leka (npr. sulfonamidi, eritromicin, amoksicilin/klavulanska kiselina) (Abboud i Kaplowitz, 2007).

Generalno, povlačenje HR nakon obustave primene suspektnog leka (pozitivan *dechallenge*) potvrđuje dijagnozu DILI. Međutim, tumačenje negativnog odgovora na *dechallenge* zahteva posebnu pažnju. Treba imati na umu da u prvim nedeljama prekida primene toksičnog leka može doći do progresije hepatičkog oštećenja pre nego što nastupi oporavak, kao i da u slučaju holestatskih reakcija, oporavak može biti spor i prolongiran i do godinu dana od obustave primene suspektnog leka. Osim toga, u retkim slučajevima, uprkos obustavi primene leka, HR može progredirati sve do razvoja HF (Abboud i Kaplowitz, 2007).

Pristup u dijagnostici DILI prikazan je šematski na Slici 3.



Slika 3. Pristup u dijagnostici lekovima izazvanog oštećenja jetre
(Andrade i sar., 2007; Lucena i sar., 2008)

1.5 Procena kauzaliteta hepatotoksičnih reakcija

U cilju adekvatne interpretacije individualnog slučaja NR, potrebno je izvršiti procenu kauzaliteta kojom se određuje stepen verovatnoće uzročno-posledične povezanosti primene leka sa pojavom neželjenog događaja. Procena kauzalnosti se odvija prema odgovarajućoj metodologiji i predstavlja rutinsku proceduru u centrima za farmakovigilancu, regulatornim agencijama, farmaceutskim kompanijama i pojedinim zdravstvenim institucijama. Pored ozbiljnosti i očekivanosti, procena kauzaliteta predstavlja ključni aspekt evaluacije individualnih slučajeva koji obezbeđuje relevantnu osnovu za donošenje regulatornih mera (Meyboom i sar., 1997). Težeći standardizaciji postupka procene uzročno-posledičnog odnosa lek-reakcija i postizanju zadovoljavajućeg nivoa pouzdanosti i reproduktivnosti, razvijen je veći broj metoda, od kojih nijedna nije univerzalno prihvaćena (Agbabiaka i sar., 2008).

Iako su osnovni principi uglavnom zajednički (vremenska povezanost primene leka i ispoljavanja događaja, faktori koji se odnose na pacijenta i faktori koji se odnose na lek), metode procene kauzalnosti se razlikuju međusobno po pristupu i primenljivosti, što u određenim slučajevima rezultira i različitim tumačenjem uzročno-posledičnog odnosa. Tipično za sve metode procene kauzaliteta je razlaganje osnovnog pitanja uzročno-posledične povezanosti na određeni broj potpitanja. Uobičajeno, za odgovore na različita potpitanja definisano je bodovanje, što rezultira skorom koji determiniše stepen kauzalnosti (npr. siguran, verovatan, moguć ili malo verovatan). U referentnoj medicinskoj literaturi objavljeno je preko 30 različitih metoda za procenu kauzaliteta (Miljković, 2011). Osim opštih standardnih metoda, koje uglavnom koriste regulatorne agencije i centri za farmakovigilancu (npr. WHO-UMC sistem, Naranjo skala, French metoda), postoje i specifične standardne metode koje su razvijene za određenu vrstu NR u cilju isključenja mogućih alternativnih etiologija i pomoći u dijagnostici, zbog čega se nazivaju još i etiološko-dijagnostičkim skalama (Jones, 2005; Miljković i Petronijević, 2009).

Za procenu kauzaliteta DILI razvijeno je nekoliko etiološko-dijagnostičkih skala sa različitim sistemom bodovanja prikupljenih laboratorijskih, kliničkih, anamnestičkih, hronoloških i drugih važnih podataka u vezi sa pacijentom, suspektim lekom i ispoljenom

reakcijom (Miljković, 2011). Sadašnji opšti pristup u oblasti procene kauzaliteta DILI predstavlja primena standardne metode *Council for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Model (CIOMS/RUCAM)* (Danan i sar., 1993; Benichou i sar., 1993) (Tabela 4).

Primenom CIOMS/RUCAM metode u kliničkoj praksi obezbeđuju se specifični podaci u skladu sa zahtevima skale što poboljšava kvalitet procene kauzalnosti. Glavni nedostaci CIOMS/RUCAM metode su: njena složenost, što zahteva dodatnu obuku kliničara i primenu posebnog obrasca prijave za HR, zatim prisustvo neadekvatnih faktora rizika i izostanak ekstrahepatičkih manifestacija. Stoga je unapređenje metodologije za procenu kauzaliteta HR još uvek aktuelan izazov i predmet istraživanja (Miljković, 2011; García-Cortés i sar., 2011).

Ukoliko u zabeleženim individualnim slučajevima nije moguće primeniti adekvatnu metodologiju za procenu kauzaliteta, identifikovane informacije predstavljaju signal koji zahteva dodatno ispitivanje pre izvođenja konačnog zaključka i eventualnog iniciranja regulatorne mere.

Tabela 4. CIOMS/RUCAM skala (Danan i Benichou, 1993; Miljković, 2011).

Identifikovani podaci: ime leka, broj slučaja, datum pojave reakcija, datum prijavljivanja	Hepatoćelularno oštećenje		Holestatsko ili mešovito oštećenje		Procena
1. Vremenska povezanost između pojave reakcije i primene leka					
Inkompatibilna	Reakcija se ispoljila pre početka ili više od 15 dana nakon prestanka primene leka (osim za sporo metabolišuće lekove)		Reakcija se ispoljila pre početka ili više od 30 dana nakon prestanka primene leka (osim za sporo metabolišuće lekove)		Kauzalnost isključena
Nije poznata	Kada podatak nije dostupan i vreme pojave reakcije ne može da se izračuna, slučaj je nedovoljno dokumentovan				
- u odnosu na početak primene leka	Inicijalna terapija	Naredna terapija	Inicijalna terapija	Naredna terapija	Zaokružiti odgovor
Sugestivna	5-90 dana	1-15 dana	5-90 dana	1-90 dana	+2
Kompatibilna	< 5 ili > 90 dana	> 15 dana	< 5 ili > 90 dana	> 90 dana	+1
- u odnosu na prekid primene leka					
Kompatibilna	≤ 15 dana	≤ 15 dana	≤ 30 dana	≤ 30 dana	+1
2. Tok razvoja reakcije (dechallenge ili produženje)	Razlika između „pik“ i ULN vrednosti za ALT		Razlika između „pik“ i ULN vrednosti za AP ili BIL		
- po prekidu primene leka					
visoko sugestivan	-smanjenje ≥ 50% u toku 8 dana		-nije primenljivo		+3
sugestivan	-smanjenje ≥ 50% u toku 30 dana		-smanjenje ≥ 50% u toku 180 dana		+2
kompatibilan	-nije primenljivo		-smanjenje < 50% u toku 180 dana		+1
ne može se zaključiti	-nema podataka ili smanjenje ≥ 50% posle 30-og dana		-perzistentna ili povećanje ili nema podataka		0
protiv uloge leka	-smanjenje < 50% posle 30-og dana ili rekurentno povećanje		-nije primenljivo		-2
- po produženju primene leka ne može se zaključiti	-sve situacije		-sve situacije		0
3. Faktori rizika	Etanol		Etanol ili trudnoća		
Prisutni					+1
Odsutni					0
Starost pacijenta ≥ 55 godina					+1
Starost pacijenta < 55 godina					0
4. Konkomitantni lekovi					
-nisu korišćeni ili nema podataka ili inkompatibilna vremenska povezanost između pojave reakcije i primene konkomitantnog leka					0
-kompatibilna ili sugestivna vremenska povezanost između pojave reakcije i primene konkomitantnog leka					-1
-poznato je da je konkomitantni lek hepatotoksičan i vremenska povezanost sa njegovom primenom kompatibilna ili sugestivna					-2
-uloga konkomitantnog leka u ovom slučaju je dokazana (pozitivan <i>rechallenge</i> ili validirani test)					-3
5. Ispitivanje alternativnih uzroka (hepatotoksičnost koja nije izazvana lekom)					
I grupa od 6 uzroka: Nedavna virusna infekcija sa virusom hepatitisa tip A (IgM anti-HAV antitela) ili tip B (IgM anti-HBc antitela) ili tip C (anti-HCV antitela i posredni argument za hepatitis nonA-non B); alkoholizam (AST/ALT ≥ 2); bilijarna opstrukcija (ultrazvučni nalaz); akutna hipotenzija u skorijoj istoriji, posebno kod utvrđenog oboljenja srca			svi uzroci I i II grupe mogu se opravdano isključiti		+2
			svih 6 uzroka I grupe može se isključiti (malo verovatni)		+1
			4 ili 5 uzroka I grupe može se isključiti (mogući)		0
			manje od 4 uzroka I grupe može se isključiti (verovatni)		-2
			drugi uzrok hepatotoksičnosti veoma verovatan		-3
II grupa uzroka: Komplikacije osnovnog(ih) oboljenja; klinički i/ili biološki nalazi ukazuju na nedavnu infekciju CMV, EBV ili Herpes virusom.					
6. Prethodne informacije o hepatotoksičnosti suspektog leka					
-reakcija je navedena u Sažetku karakteristika leka i Uputstvu za lek					+2
-reakcija je objavljena u referentnoj literaturi, ali se ne nalazi u Sažetku i Uputstvu					+1
-reakcija nije poznata					0
7. Odgovor na ponovnu primenu leka (rechallenge)					
pozitivan kompatibilan	ALT: -udvostručen, samo sa suspektim lekom -udvostručen, sa svim lekovima pri prvoj reakciji		AP ili BIL: -udvostručen, samo sa suspektim lekom -udvostručen, sa svim lekovima pri prvoj reakciji		+3 +1
negativan nije primenjen ili ne može se interpretirati	-porast manji od ULN, pod istim uslovima -druge situacije		-porast manji od ULN, pod istim uslovima -druge situacije		-2 0
Povezano sa lekom:					
Visoko verovatno (>8)					SKOR (sabrati zaokružene bodove)
Verovatno (6-8)					
Moguće (3-5)					
Malo verovatno (1-2)					
Isključeno (≤ 0)					

1.6 Faktori rizika za nastanak lekovima izazvanog oštećenja jetre

Kod **intrinzičke (predvidive) hepatotoksičnosti**, toksično dejstvo leka na jetru je najviše određeno primenjenom dozom, odnosno DILI se sa visokom verovatnoćom može očekivati u uslovima predoziranja. Kod **idiosinkratske hepatotoksičnosti**, međutim, DILI nastaje pri primeni uobičajenih terapijskih doza leka kod pojedinih pacijenata. Osetljivost pacijenata na idiosinkratsku toksičnost leka određuju svi faktori koji utiču na farmakokinetiku leka, osetljivost tkiva i procese adaptacije. Identifikovano je više faktora koji mogu promeniti nivo leka ili metabolita u organizmu, dok su interindividualne razlike u osetljivosti tkiva na efekte leka ili u procesima adaptacije još uvek uglavnom nedovoljno razjašnjene (*DeLeve*, 2010).

Za kliničku praksu je veoma važno definisati faktore rizika kako bi se izbegavanjem primene leka kod osetljivih pacijenata maksimalno smanjio rizik od ispoljavanja DILI. Poznavanje faktora rizika je takođe od značaja i pri proceni uzročno posledičnog odnosa lek-oštećenje jetre u slučaju kada postoji sumnja na DILI. Međutim, predviđanje toksičnosti na osnovu poznatih faktora rizika je još uvek nedovoljno pouzdano i mogućnost procene rizika da se kod pacijenta razvije idiosinkratski DILI su vrlo ograničene.

Pored doze, hemijske strukture i metabolizma leka, na pojavu DILI mogu uticati i genetski faktori, godine i pol pacijenta, ishrana i prisustvo osnovne bolesti (*Chalasan* i *Björnsson*, 2010).

Uticaj faktora rizika na nastanak DILI ilustrovan je Slikom 4.

1.6.1 Godine starosti

Opšte je prihvaćeno da je učestalost DILI veća kod starijih pacijenata. Interesantno je da je nekoliko studija ukazalo na povezanost starijeg doba pacijenata sa holestatskim ili mešovitim tipom DILI (*Andrade* i sar., 2005; *Chalasan* i sar., 2008; *Lucena* i sar., 2009; *Onji* i sar., 2009). Povećanoj osetljivosti starijih pacijenata na hepatotoksične efekte lekova može doprineti izmenjena farmakokinetika leka, kao i polifarmacija i prisustvo komorbiditeta u ovoj populaciji. Prema opšte prihvaćenoj i široko korišćenoj internacionalnoj metodi za procenu kauzaliteta HR, CIOMS/RUCAM, pacijenti od 55 godina i stariji svrstani su u rizičnu kategoriju za DILI. Međutim, jasni dokazi povećane

incidence DILI kod starijih uočeni su samo za pojedine lekove, npr. izoniazid, halotan, nitrofurantoin (*Chalasan i Björnsson, 2010*). Sa druge strane, za određene lekove zapažena je veća učestalost hepatotoksičnih reakcija kod dece (npr. valproat-natrijum, eritromicin) (*Abboud i Kaplowitz, 2007*).

1.6.2 Pol

Postoji opšte uverenje da su žene izložene većem riziku od DILI, mada su publikovani rezultati nekonzistentni (*Bell i Chalasan, 2009; Chalasan i Björnsson, 2010; Navarro i Senior, 2006*). Uočeno je da su žene osjetljivije na hepatotoksične efekte halotana, flukloksacilina, izoniazida, nitrofurantoina, hlorpromazina i eritromicina, dok muškarci imaju veći rizik od oštećenja jetre pri primeni azatioprina. Osim toga, zapaženo je da se autoimuni tip DILI gotovo isključivo javlja kod žena (*Chalasan i Björnsson, 2010*).

U nekoliko studija ustanovljena je povezanost ženskog pola sa hepatocelularnim oblikom DILI i lošijim ishodom, kao što su akutna hepatička insuficijencija, transplantacija jetre ili smrt (*Björnsson i Olsson, 2005; Andrade i sar., 2005; Chalasan i sar., 2008; Lucena i sar., 2009; De Valle i sar., 2006; Russo i sar., 2004*).

Danas je sve zastupljeniji stav da umesto generalizovanog shvatanja uticaja starosti i pola pacijenta na rizik od pojave DILI, određene karakteristike pacijenta mogu biti faktori rizika za hepatotoksičnost određenih lekova ili mogu biti povezani sa specifičnim tipom oštećenja jetre ili ishodom (*Bell i Chalasan, 2009; Chalasan i Björnsson, 2010*).

1.6.3 Dnevna doza

Iako po definiciji idiosinkratski DILI ne zavisi od doze leka, treba napomenuti da je za pojedine lekove uočena povezanost hepatotoksičnih efekata sa primenjenom dozom, npr. za diklofenak, amoksicilin/klavulansku kiselinu, flukloksacilin, bosentan, duloksetin, mianserin (*de Abajo i sar., 2004; Chalasan i Björnsson, 2010*). Intrigantna je i činjenica da je većina lekova, za koje su sprovedene rigorozne regulatorne mere zbog evidentiranih slučajeva DILI, primenjivana u oralnim terapijskim dozama većim od 50 mg (*Utrecht, 2007*). Rezultati istraživanja *Lammert-a i sar.* iz 2008. godine sugerišu postojanje korelacije između oralne dnevne doze lekova i idiosinkratske hepatotoksičnosti.

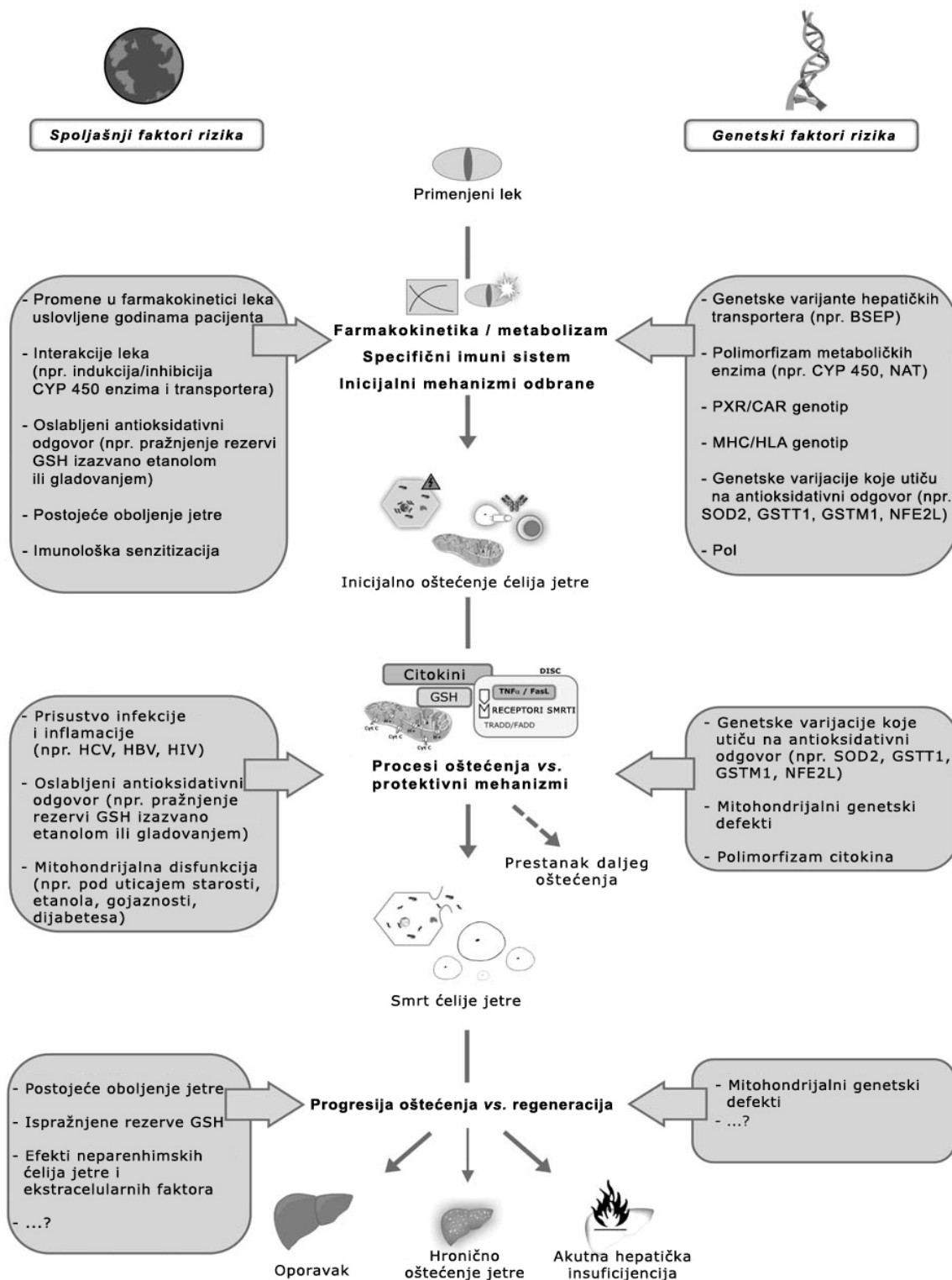
1.6.4 Ukrštena reakcija hepatotoksičnosti

Zabeležen DILI u istoriji bolesti pacijenta može predstavljati faktor rizika za ispoljavanje ukrštene reakcije hepatotoksičnosti (*cross-reactivity*, *cross-sensitization*, *cross-hepatotoxicity*) koja se javlja pri primeni lekova slične hemijske strukture ili zajedničkih metaboličkih puteva (*Chalasan* i *Björnsson*, 2010; *DeLeve*, 2010). Ukrštena reakcija hepatotoksičnosti zapažena je kod derivata eritromicina; ampicilina i cefuroksima; nitrofurantoina i furazolidona; anestetika iz grupe halogenih derivata alkana; NSAID derivata propionske kiseline - naproksena i fenoprofena; pojedinih tricikličnih antidepresiva, kao npr. amineptina i klomipramina, trimipramina i dezipramina (*DeLeve*, 2010). Sa druge strane, ukrštena hepatotoksičnost nije uočena kod primene antimikotika flukonazola i vorikonazola (*Spelberg* i sar., 2003) ili vorikonazola i posikonazola (*Foo* i *Gottlieb*, 2007). Iako klinički značaj ukrštene hepatotoksičnosti nije dovoljno okarakterisan, pažljivo razmatranje istorije bolesti i izbegavanje propisivanja određenih lekova pacijentu koji je ranije imao DILI, može predstavljati važnu meru smanjenja rizika od HR.

1.6.5 Polifarmacija

Istovremena upotreba više lekova (polifarmacija) može povećati rizik od ispoljavanja HR usled interakcija. Određeni lekovi mogu povećati hepatotoksični potencijal drugih lekova posredstvom indukcije enzima i pojačanog stvaranja reaktivnih metabolita ili inhibicijom detoksikacije leka i povećanjem raspoloživosti toksičnog leka. Poznato je da rifampicin, fenitoin, izoniazid, pušenje i etanol indukuju CYP izoenzime. Tako je, u odnosu na monoterapijsku primenu, rizik od pojave DILI veći pri kombinovanoj upotrebi određenih lekova, npr. rifampicina i izoniazida, pirazinamida i izoniazida (*Steele* i sar., 1991; *Durand* i sar., 1995). Potenciranje hepatotoksičnih efekata zabeleženo je i kod kombinacija poput tioridazin/trazodon (*Hull* i sar., 1994), amjodaron/simvastatin (*Ricaurte* i sar., 2006), raloksifen/fenofibrat (*Lucena* i sar., 2006) usled inhibitornih efekata tioridazina, simvastatina i raloksifena na CYP izoenzime. Takođe, poznato je da se rizik od hepatotoksičnosti valproinske kiseline značajno povećava pri istovremenoj primeni drugih antiepileptika, ali zbog nedovoljnog razumevanja mehanizma toksičnog delovanja

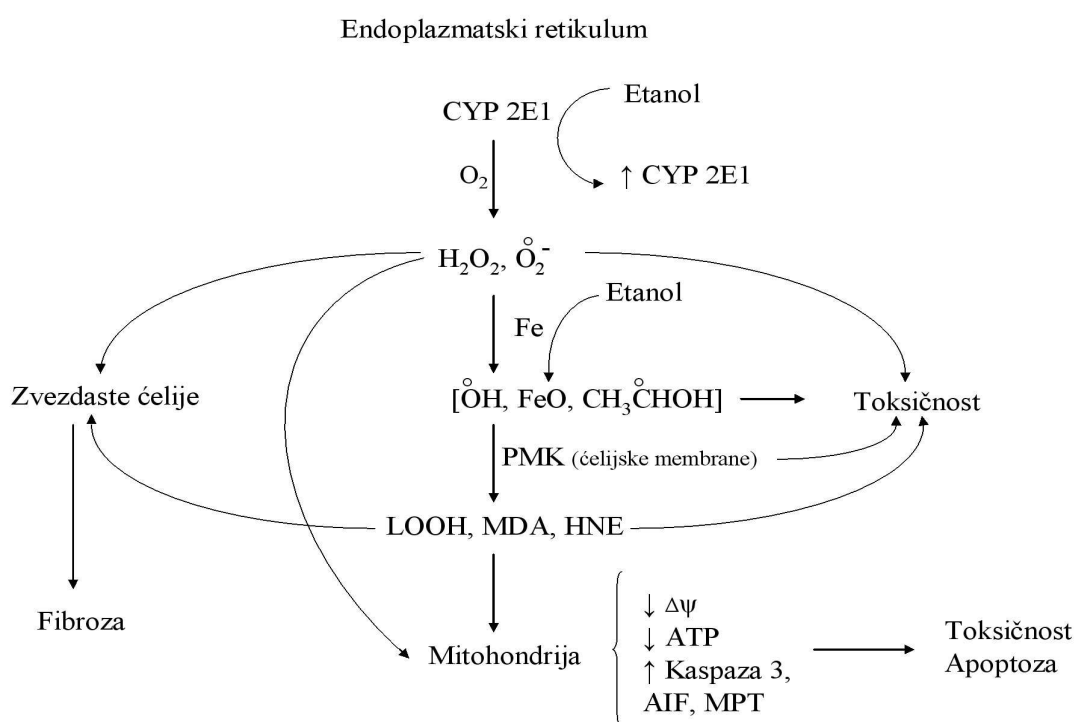
valproinske kiseline na jetru, ova interakcija još uvek nije sasvim pouzdano objašnjena (*Bryant i Dreifuss, 1996; Gopaul i sar., 2003; DeLeve, 2007*).



Slika 4. Faktori rizika za oštećenje jetre izazvano lekovima (Russmann i sar., 2009)

1.6.6 Upotreba alkohola

Najvažniji mehanizmi toksičnog delovanja etanola na jetru uključuju oksidativan stres, toksično dejstvo na mitohondrije i povećano stvaranje kolagena od strane zvezdastih ćelija (Slika 5). U osnovi oksidativnog stresa izazvanog alkoholom je indukcija CYP 2E1 izoenzima usled čega se u njegovom katalitičkom ciklusu povećava stvaranje reaktivnog kiseonika. U prisustvu gvožđa, čiji nivo je povećan pri unosu alkohola, nastaju još jači oksidansi koji deluju toksično izazivajući oksidaciju proteina i inaktivaciju enzima, kao i oštećenje ćelijske membrane usled lipidne peroksidacije i stvaranja lipidnih aldehida. Nastali uslovi su posebno kritični za mitohondrije. Oštećenje mitohondrijalnih membrana omogućava izlazak proapoptičkih faktora u citozol i smrt ćelije. Pojedini oksidansi mogu difuzijom preći iz hepatocita u druge ćelije jetre, npr. zvezdaste ćelije, gde usled stimulisanog stvaranja kolagena može otpočeti proces fibroze (Jaeschke i sar., 2002).



Slika 5. Mehanizam hepatotoksičnog delovanja etanola (Jaeschke i sar., 2002)

PMK – polinezasićene masne kiseline; LOOH – lipidni hidroperoksidi; MDA – malondialdehid; HNE - 4-hidroksinonenal; AIF – faktor indukcije apoptoze; MPT - promena permeabilnosti membrana mitohondrije.

Poznati su efekti akutne i hronične upotrebe alkohola na hepatotoksičnost paracetamola (Schmidt i sar., 2002). Sa druge strane, uloga alkohola u razvoju idiosinkratskog DILI je nedovoljno jasna. Upotreba alkohola je prema kriterijumima *CIOMS/RUCAM* kauzalne metode svrstana u faktore rizika, iako su dokazi o povećanju rizika za nastanak DILI pri upotrebi alkohola zapravo oskudni, osim za pojedine lekove, npr. metotreksat, izoniazid ili halotan (Chalasanani i Björnsson, 2010).

1.6.7 Osnovne bolesti

Postoje kontroverze u vezi sa uticajem hronične bolesti jetre na rizik od DILI. Smatra se da pacijenti sa hroničnim oboljenjem jetre i cirozom ne moraju nužno biti osetljiviji na nastanak HR, ali su u slučaju pojave DILI izloženi većem riziku od komplikacija i težih ishoda (Chalasanani i Björnsson, 2010). Bezbednosni profil lekova kod pacijenata sa postojećim oštećenjem jetre je nedovoljno ispitivan. U jednoj studiji, pacijenti sa povišenim nivoom hepatskih enzima imali su veći rizik od hepatotoksičnog delovanja statina (Chalasanani i sar., 2004), dok su druge studije kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre, uključujući nealkoholnu masnu jetru i hepatitis C, potvrdile bezbednost statina u ovoj populaciji (Ekstedt i sar., 2007; Lewis i sar., 2007; Khorashadi i sar., 2006). Moguće je da hepatitis B i C povećavaju rizik od ispoljavanja hepatotoksičnih efekata antituberkulotika i visoko aktivne antiretrovirusne terapije (HAART), ali su potrebne odgovarajuće studije za potvrdu ove hipoteze (Chalasanani i Björnsson, 2009).

Osim oboljenja jetre, i druge bolesti mogu povećati rizik za nastanak DILI. Npr. zapaženo je da je rizik od hepatotoksičnog delovanja metotreksata veći kod pacijenata sa psorijazom nego onih sa reumatoidnim artritismom (Tilling i sar., 2006). Međutim, na validnost rezultata ovih studija moglo je uticati istovremeno prisustvo drugih faktora rizika za hepatotoksičnost metotreksata, kao što su godine starosti, gojaznost, dijabetes melitus i upotreba drugih hepatotoksičnih lekova. HIV infekcija može potencirati hepatotoksičnost trimetoprim-sulfametoksazola (DeLeve, 2007). Moguće objašnjenje je smanjenje depoa glutaciona kod ovih pacijenata ili izmenjena imunološka funkcija kao osnova za nastanak reakcije preosetljivosti. Pacijenti sa HIV-om mogu biti predisponirani i na hepatotoksične efekte antituberkulotika (DeLeve, 2007). Smatra se da juvenilni reumatoidni artritis i

sistemske eritematske lupus predstavljaju faktore rizika za hepatotoksično delovanje salicilata (DeLeve, 2007; Abraham i sar., 2004).

1.6.8 Genetski i epigenetski faktori

Veruje se da su za nastanak idiosinkratskog DILI, koji je redak i nepredvidiv poremećaj, od velikog značaja genetski faktori (Russmann i sar., 2009; Utrecht, 2007), mada je jasna veza pokazana za tek nekoliko jedinjenja, kao što su flukloksacilin (Daly i sar., 2009) i amoksicilin/klavulanska kiselina (Lucena i sar., 2011).

Osim toga, dokumentovana je povezanost genetičkog polimorfizma N-acetil-transferaze-2 i citohrom P450 2E1 (CYP 2E1) sa povećanom osetljivošću na hepatotoksične efekte antituberkulotika, ili polimorfizma glutation-S-transferaze sa hepatotoksičnim potencijalom troglitazona i takrina (Abboud i Kaplowitz, 2007; Bell i Chalasani, 2009; Chalasani i Björnsson, 2010).

Povezanost mutacije gena koji kodira mitohondrijsku DNK polimerazu γ (POLG) sa razvojem oštećenja jetre pri primeni valproinske kiseline ukazuje na doprinos genetskih faktora hepatotoksičnom delovanju ovog antiepileptika (Stewart i sar., 2010).

Nastanak DILI može biti određen i epigenetskim faktorima, odnosno promenama u ekspresiji gena koje nisu izazvane promenama u sekvenci DNK. Do izmena u ekspresiji gena može doći pod uticajem raznih spoljašnjih faktora, uključujući lekove i hranu. Glavni epigenetski mehanizmi su metilacija DNK, modifikacije histona i uticaj regulatornih nekodirajućih RNK na gensku ekspresiju. Ove promene utiču na transkripciju gena što može usloviti razvoj različitih bolesti i izmenjen odgovor na lekove (Feil, 2006; Hirst i Marra, 2009).

Danas je velika pažnja usmerena na istraživanja epigenetskih promena izazvanih primenom leka, kao i uticaja postojećih epigenetskih modifikacija na pojavu DILI. Npr. u pretkliničkim ispitivanjima je uočena povezanost hepatokarcinogenih efekata tamoksifena kod pacova sa epigenetskim efektima ovog leka (Tryndyak i sar, 2006).

Smatra se da DILI nastaje na bazi složene interakcije genetskih poremećaja i spoljašnjih faktora. Rasvetljavanje genetske i epigenetske osnove u razvoju DILI je vodeći izazov u istraživanjima u ovoj oblasti.

1.7 Otkrivanje hepatotoksičnosti lekova i regulatorne mere

Iako se od pretkliničkih ispitivanja očekuje da pokažu toksični potencijal novog leka, studije na životinjama su nedovoljno pouzdane za otkrivanje nepredvidive hepatotoksičnosti. Potrebno je bolje razumevanje mehanizma idiosinkratskog DILI kako bi se definisali adekvatni životinjski modeli koji će uključivati i uticaj relevantnih faktora rizika za ispoljavanje hepatotoksičnih efekata (npr. odgovarajući transgeni i *knockout* miševi) (Kaplowitz, 2007).

Verovatnoća da se HR, poput žutice ili povećanja hepatskih enzima, detektuju tokom prve tri faze (I-III) kliničkog ispitivanja leka zavisi od njihove učestalosti. Za većinu lekova učestalost ispoljavanja idiosinkratske hepatotoksičnosti je niska ($< 1/1.000$ pacijenata), a teške forme DILI, kao što je HF, javljaju se još ređe ($< 1/10.000$ pacijenata). U kliničkim studijama, u kojima se obično ispituje 1.500 do 2.500 pacijenata, nije moguće pouzdano (95%) isključenje mogućnosti pojave ovih NR (pravilo broja tri*) (Kaplowitz, 2007). S obzirom na veoma malu verovatnoću da se tokom kliničkog ispitivanja uoče kliničke manifestacije hepatotoksičnosti leka, važno je u ovoj fazi fokusirati se na incidencu asimptomatskog povećanja hepatskih enzima i bilirubina. U određenim slučajevima, pažljivim poređenjem ovih parametara između tretirane i kontrolne grupe moguće je detektovati signal hepatotoksičnosti, a da li uprkos tome lek „zaslužuje šansu“, ostaje na regulatornim agencijama da procene.

Zbog navedenih nedostataka pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, HR se uglavnom otkrivaju tokom postmarketinškog praćenja leka (faza IV) kada je značajno veći broj pacijenata koristio lek, na osnovu spontanijih prijava ili prikaza slučajeva ili serije slučajeva. Ukoliko se u

* Da bi se identifikovala NR čija incidenca je $1/10.000$ pacijenta sa 95% intervalom pouzdanosti, potrebno je uključiti 30.000 ispitanika.

postmarketinškom periodu ustanove nove informacije o hepatotoksičnosti leka, određuje se i sprovodi odgovarajuća regulatorna mera, što može biti težak izazov za nadležne regulatorne institucije. Regulatorne mere imaju za cilj smanjenje rizika kako bi korist od primene leka bila veća od rizika i mogu varirati od uvođenja novih upozorenja, mera opreza, kontraindikacija ili drugih informacija u sažetak karakteristika leka do povlačenja leka iz prometa. Koja mera je adekvatna u datom slučaju, zavisi od prirode i težine ustanovljene hepatotoksičnosti, kao i od očekivane terapijske koristi pri primeni konkretnog leka i raspoloživosti alternativne terapije. Tako su bromfenak (NSAIL), troglitazon (antidijabetik) i pemolin (psihoanaleptik) povučeni sa tržišta nakon što je ustanovljena njihova hepatotoksičnost, dok je uz definisanje odgovarajućih upozorenja i preporuka (npr. redovno praćenje hepaticke funkcije kod pacijenta) nastavljena upotreba više antituberkulotika, anti-HIV lekova i citostatika sa istim hepatotoksičnim potencijalom zbog prevage očekivane koristi nad rizikom (Kaplowitz, 2007). U Tabeli 5. prikazane su regulatorne mere za pojedine lekove sprovedene usled ispoljene hepatotoksičnosti.

1.8 Farmakovigilanca

Talidomidska katastrofa šezdesetih godina prošlog veka je na tragičan način skrenula pažnju na značaj bezbednosnih aspekata primene lekova. Osim rigoroznije provere bezbednosti leka u toku njegovog razvoja, uočena je potreba za sprovođenjem odgovarajućeg nadzora tokom postmarketinške faze. Usled poznatih nedostataka kliničkih studija (mali broj ispitanika, relativno kratko trajanje studije, nedovoljna raznovrsnost ispitivane populacije sa aspekta uzrasta, pola i etničke pripadnosti, kao i ograničena zastupljenost komorbiditeta i konkomitantne terapije u ispitivanoj populaciji), u trenutku registrovanja leka još uvek nisu poznati svi mogući rizici od nove terapije. Dobijanjem dozvole za stavljanje u promet, lek postaje dostupan heterogenoj populaciji pacijenata.

Postmarketinško praćenje bezbednosti leka je od suštinskog značaja za uočavanje ređih NR, kao i reakcija koje se ispoljavaju tek nakon dugotrajne primene leka ili su odložene. Cilj postmarketinškog praćenja i prijavljivanja suspektnih NR jeste potpunije definisanje

bezbednosnog profila leka i preciznija procena odnosa koristi i rizika, što u krajnoj meri vodi zaštiti zdravlja pacijenata.

Tabela 5. Regulatorne mere sprovedene nakon evidentiranja hepatotoksičnih reakcija na neke lekove

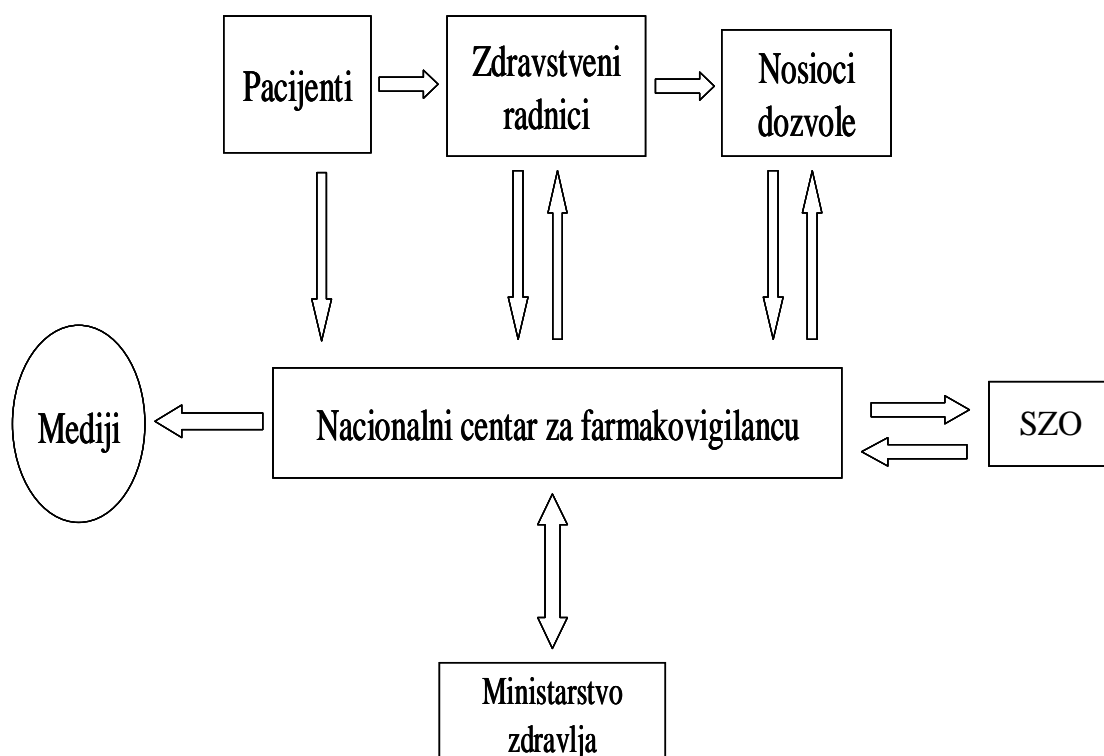
(Fung i sar., 2001; Lammert i sar., 2008; www.ema.europa.eu)

Povlačenje iz prometa	Ograničenje na terapiju drugog izbora
Lek – klasa (godina povlačenja)	Lek – klasa
Iproniazid - antidepresiv (1956) Tikrinafen - diuretik (1979) Benoksaprofen - NSAIL (1982) Pemolin - psihoanaleptik (1997) Bromfenak - NSAIL (1998) Alatrofloksacin - antibiotik (1999) Trovafloksacin - antibiotik (1999) Troglitazon - antidijabetik (2000) Ksimelagalran - antikoagulans (2006)	Tolkapon - antiparkinsonik Febamat - antiepileptik Ketokonazol - antimikotik Propiltiouracil – terapija hipertireoidizma Nimesulid - NSAIL
Uvođenje upozorenja u tekst SPC/PIL-a	
Lek – klasa	Lek – klasa
Valproinska kiselina - antiepileptik Rifampicin - antituberkulotik Hlorzoksazon - miorelaksans Isoniazid - antituberkulotik Dantrolen - miorelaksans Nefazadon - antidepresiv Telitromicin - antibiotik	Nevirapin - antivirotik Atomoksetin - psihoanaleptik Infliksimab - imunosupresiv Zileuton – terapija astme Takrin - psihoanaleptik Labetalol - beta blokator Diklofenak - NSAIL

1.8.1 Sistem farmakovigilance i baze individualnih slučajeva neželjenih reakcija

Populacije različitih zemalja i geografskih regiona međusobno se razlikuju po genetskim i epigenetskim faktorima, prevalenci oboljenja i praksi propisivanja lekova, primeni tradicionalnih i biljnih lekova, procesima proizvodnje lekova, ishrani i običajima, te je posledično incidenca NR različita. Zato je važno da svaka zemlja poseduje nacionalni sistem praćenja bezbednosti lekova u prometu, koji omogućava identifikovanje neželjenih

dejtava i njihovu evaluaciju (WHO, 2000). Činioci sistema farmakovigilance u svakoj zemlji su zdravstveni radnici, nosioci dozvole za lek, nacionalni centar za farmakovigilancu/regulatorna institucija i pacijenti (Slika 6).



Slika 6. Učesnici u nacionalnom sistemu farmakovigilance (WHO, 2000)

Zdravstveni radnici su u najboljem položaju za otkrivanje i prijavljivanje NR, a sprovođenje ove aktivnosti je u mnogim zemljama ne samo profesionalna i moralna, već i zakonska obaveza. Sa druge strane, nosioci dozvole za lek su dužni da obezbede adekvatno praćenje bezbednosti registrovanih lekova u skladu sa regulatornim zahtevima i definisanim procedurama (*Pharmacovigilance system master file*). Sve prijave NR zdravstveni radnici i nosioci dozvole prosleđuju nacionalnom centru za farmakovigilancu, gde se vrši njihova procena i odakle se podaci prosleđuju dalje centru Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za praćenje NR (*the Uppsala Monitoring Centre – UMC*). Poslednjih godina pacijenti su u

mnogim zemljama dobili pravo da direktno prijave NR regionalnom ili nacionalnom centru za farmakovigilancu (*Regulation* (EC) No 726/2004, *Regulation* (EU) No 1235/2010, *Directive* 2001/83/EC, *Directive* 2010/84/EU, *Commission implementing regulation* (EU) No 520/2012, EMA, *Good pharmacovigilance practices*).

Radi uniformnog načina dokumentovanja slučajeva ispoljenih NR, koji obezbeđuje sakupljanje relevantnih informacija za procenu NR, definisane su međunarodne preporuke za upotrebu standardnog obrasca za prijavljivanje NR (<http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i>) (Prilog 1).

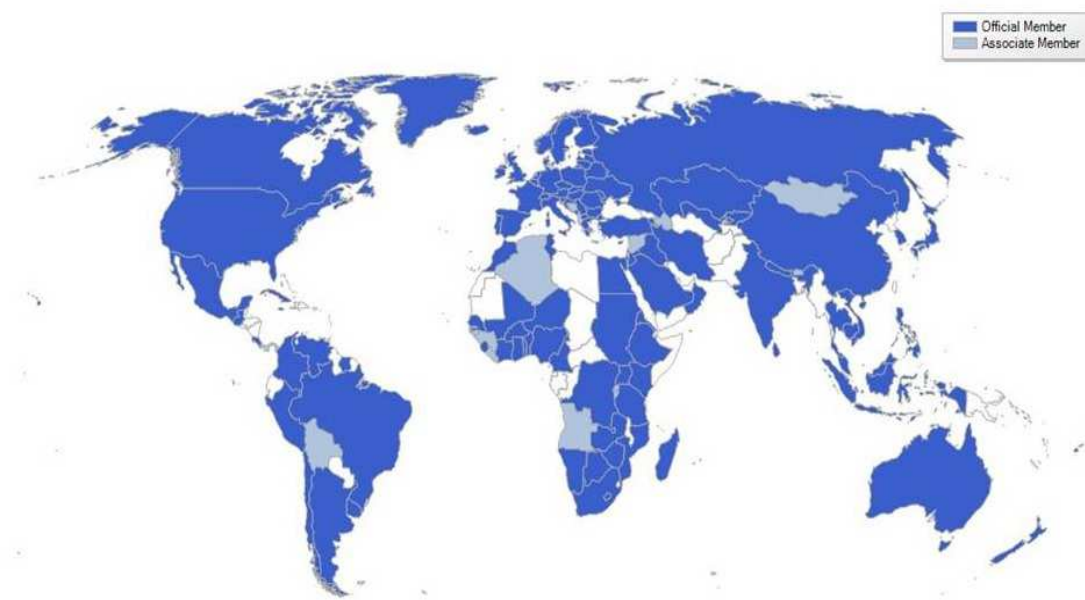
Nacionalni centri za farmakovigilancu održavaju nacionalne baze prijava NR, odnosno bezbednosnih izveštaja o pojedinačnim slučajevima (*Individual Case Safety Report – ICSR*), i odgovorni su za detekciju bezbednosnog signala na teritoriji svoje zemlje.

Osim nacionalnih baza ICSR, postoje 3 velike internacionalne baze: 1) *EudraVigilance*, baza koju održava Evropska agencija za lekove (EMA), uključuje prijave sa teritorije zemalja članica EU (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp>), 2) baza FDA, koja sadrži prijave sa teritorije SAD i prijave iz inostranstva prosledene od strane farmaceutskih kompanija (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>); i 3) *VigiBase*TM, globalna baza SZO, koja sadrži prijave NR poreklom iz preko 100 zemalja (<http://www.who-umc.org>).

1.8.2 Međunarodni program Svetske zdravstvene organizacije za praćenje primene lekova

SZO je 1968. godine inicirala sprovođenje međunarodnog programa za praćenje primene lekova (*WHO Program for International Drug Monitoring*). Program je na početku uključio 10 zemalja na 3 kontinenta (Australija, Novi Zeland, Velika Britanija, Irska, Nemačka, Čehoslovačka, Holandija, Švedska, SAD i Kanada) koje su se dogovorile da slučajevi NR sa njihovih teritorija budu deo internacionalne baze u cilju što bržeg otkrivanja retkih i ozbiljnih NR. Od 1978. godine sprovođenje programa obezbeđuje kolaborativni centar SZO sa sedištem u Upsali (*WHO- UMC*), Švedska, što uključuje i

održavanje globalne baze ICSR (*VigiBase*TM). Do januara 2013. godine, u program SZO uključeno je 111 zemalja kao punopravnih članova (Slika 7).



Slika 7. Zemlje učesnice u programu Svetske zdravstvene organizacije za praćenje primene lekova (www.who-umc.org)

Osim detekcije signala u najkraćem mogućem roku, program omogućava razmenu informacija između *WHO-UMC* i nacionalnih centara posredstvom foruma, publikacija i godišnjih sastanaka. *UMC* pruža potrebnu podršku nacionalnim centrima za farmakovigilancu organizovanjem odgovarajućih konsultacija, obuka i kurseva, kao i razvojem i održavanjem adekvatnog kompjuterskog softvera.

1.8.3 Nacionalni sistem farmakovigilance Republike Srbije

Prvi centar za praćenje NR u Republici Srbiji je bio uspostavljen 1994. godine u Kliničkom centru Srbije gde je formirana prva baza NR prijavljenih od strane zdravstvenih radnika. Nakon osnivanja Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (*ALIMS*) 2004. godine, koordinaciju nad aktivnostima postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova preuzeo je Nacionalni centar za farmakovigilancu (*NCF*) kao novoformirana organizaciona jedinica *ALIMS*-a.

Prema sadašnjoj regulativi, prijavljivanje NR u Srbiji je obaveza definisana za sve zdravstvene radnike i nosioce dozvole za lek, ali i pravo pacijenta (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, 2010; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, 2011). NCF je odgovoran za održavanje jedinstvene nacionalne baze podataka, detekciju signala na teritoriji Srbije, iniciranje odgovarajućih regulatornih mera i odgovarajuću komunikaciju rizika, odnosno adekvatno informisanje stručne i opšte javnosti.

Srbija je učesnik internacionalnog programa SZO za praćenje upotrebe lekova od 2000. godine. U okviru ovog programa, NCF prosleđuje lokalne slučajeve u globalnu bazu SZO (*VigiBase*TM), a sa druge strane dobija uvid u informacije o evidentiranim signalima i razne vidove podrške u radu i razvoju.

1.9 Hepatotoksičnost biljnih lekova i dijetetskih suplemenata

Procenjuje se da oko 80% svetske populacije koristi biljne proizvode (*Seef*, 2007). Njihova klasifikacija i regulativa se može značajno razlikovati između zemalja. Ovo je jedna veoma kompleksna oblast, jer se preparati jedne iste biljne vrste mogu naći na tržištu kao biljni lek, ali i kao DS. Kategorizacija ima dalje implikacije na regulatorne zahteve za dati proizvod. Za razliku od lekova, DS ne podležu standardnoj regulatornoj proceduri provere efikasnosti, bezbednosti i kvaliteta (*Coppens i sar.*, 2006). Osim toga, striktni zahtevi u oblasti farmakovigilance ne primenjuju se na DS (*Shaw i sar.*, 2012).

Biljni lekovi i dijetetski suplementi (BLiDS) se generalno smatraju bezbednim i sve više se koriste. Međutim, na osnovu objavljenih slučajeva pojave toksičnog oštećenja jetre pri primeni BLiDS (*Stickel i sar.*, 2005; *Stickel i sar.*, 2011), njihova bezbednost se dovodi u pitanje. Zbog primene u samomedikaciji, nestandardizovanog sastava i potencijala za interakcije sa lekovima, otkrivanje hepatotoksičnog dejstva BLiDS je naročito otežano. Dodatnu pažnju zahtevaju problemi u kvalitetu BLiDS koji mogu biti uzrok neočekivane hepatotoksičnosti, kao što su loš kvalitet biljnih sirovina, prisustvo nepoznatih ili pogrešno

identifikovanih biljnih vrsta, neadekvatni proizvodni procesi, prometovanje falsifikovanih ili kontaminiranih proizvoda (Shaw i sar., 2012).

Prepoznajući sve veći značaj primene BLiDS širom sveta, SZO je izradila vodiče za praćenje bezbednosti biljnih lekova koji pružaju podršku implementaciji *fitofarmakovigilance* u postojeće nacionalne sisteme farmakovigilance (SZO, 2004).

Više istraživanja je ukazalo na hepatotoksični potencijal tradicionalnih kineskih preparata, zbog čega ovi proizvodi privlače posebnu pažnju (Chitturi i Farrell, 2000; Stickel i sar., 2005). Razumevanje njihovih mehanizama oštećenja jetre, uključujući identifikaciju hepatotoksina, posebno je otežano zbog multikomponentnog sastava i nepotpune karakterizacije ovih proizvoda.

Karakteristike hepatotoksičnih efekata pojedinih biljnih vrsta prikazane su u Tabeli 6.

Dodatno, treba pomenuti i dobro poznatu hepatotoksičnost pirolizidinskih alkaloida koji su pronađeni u preko 350 biljnih vrsta, a naročito su zastupljeni u vrstama rodova *Heliotropium*, *Senecio*, *Crotalaria* i *Symphytum*. Do ingestije pirolizidinskih alkaloida dolazi uglavnom pri primeni biljnih čajeva i različitih DS, a opisani su i slučajevi kontaminacije brašna biljkama koje ih sadrže. Za hepatotoksične efekte pirolizidinskih alkaloida verovatno je odgovorna njihova biotransformacija posredstvom CYP 450 do nestabilnih toksičnih metabolita, derivata pirola. Glavno hepatsko oštećenje izazvano pirolizidinskim alkaloidima je venookluzivna bolest jetre (Larrey, 1997). Osim sporadičnih slučajeva ili serija slučajeva, u literaturi nedostaju rezultati ispitivanja hepatotoksičnosti biljaka na osnovu većih baza evidentiranih slučajeva.

Tabela 6. Identifikovane karakteristike hepatotoksičnosti pojedinih biljnih vrsta (Larrey, 1997; Stickel i sar., 2005)

Biljna vrsta	Upotreba	Hepatotoksin	Mehanizam	Klinčke manifestacije
<i>Atractylis gummifera</i>	Antiemetik, diuretik, žvakača guma	Atraktilozidi	Inhibicija glukoneogeneze prekidom oksidativne fosforilacije	Akutni hepatitis, fulminantna hepatička insuficijencija
<i>Callilepis laureola</i>	Razno	Atraktilozidi	Inhibicija glukoneogeneze prekidom oksidativne fosforilacije	Akutni hepatitis, fulminantna hepatička insuficijencija
<i>Chelidonium majus</i>	Dispepsija, iritabilni sindrom creva	Nepoznat	Idiosinkratski autoimuni?	Hronični (holestatski) hepatitis, fibroza
<i>Cimicifuga racemosa</i>	Anksioznost, depresija, sredstvo za uspavljivanje	Kava laktoni (kavain, dihidrokavain)?	Idiosinkratska, dozno-zavisna toksičnost	Akutni i hronični hepatitis, holestaza, fulminantna hepatička insuficijencija
<i>Ephedra sp.</i> *	Smanjenje telesne težine	Efedrin	Imunoalergijski?	Akutni hepatitis, autoimuni hepatitis
<i>Larrea tridentata</i>	Antioksidant, tonik, kod zmijskih ujeda	Nordihidroguaretska kiselina?	Inhibicija ciklooksigenaze i nekoliko CYP 450 enzima	Holestaza, holangitis, hronični hepatitis, ciroza
<i>Lycopodium serratum</i> *	Sedativ	Nepoznat	Nepoznat	Akutni i hronični holestatski hepatitis, fibroza
<i>Ramnus purshiana</i>	Laksativ	Antracenski glikozidi	Nepoznat	Holestatski hepatitis
<i>Serenoa repens</i>	Benigna hiperplazija prostate	Nepoznat	Nepoznat	Hepatitis
<i>Teucrium chamaedrys</i>	Smanjenje telesne težine	Neo-klerodan diterpenoidi	Apoptoza hepatocita	Akutni i hronični hepatitis, fibroza (subakutna forma)
<i>Valeriana officinalis</i>	Sedativ	Nepoznat	Nepoznat	Hepatitis

CYP – citohrom P; * - iz kineskih porizvoda (*Jin Bu Huan, Ma-Huang*); ? - pretpostavlja se.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Epidemiologija lekovima izazvanog oštećenja jetre je još uvek nedovoljno ispitana usled metodoloških ograničenja, nestandardizovanih dijagnostičkih kriterijuma i nedostataka u sistemu evidentiranja i prijavljivanja neželjenih reakcija. Podaci o zabeleženom ispoljavanju hepatotoksičnih reakcija se mogu značajno razlikovati između zemalja i regiona.

Ciljevi istraživanja su bili:

- I Utvrditi koji lekovi/grupe lekova su najčešće bili povezani sa ispoljavanjem teških hepatotoksičnih reakcija u bazi spontano prijavljenih neželjenih reakcija SZO u periodu od 01.01.2000. do 31.12.2009. godine i identifikovati neočekivane slučajeve.
- II Utvrditi za koje biljne vrste postoji najveći broj spontanih prijave hepatobilijarnih reakcija u bazi spontano prijavljenih neželjenih reakcija SZO u periodu od njenog osnivanja do 31.12.2010. godine i identifikovati neočekivane slučajeve.
- III Ispitati uticaj pola, uzrasta, osnovnih bolesti pacijenta, upotrebe alkohola, istovremene primene dva ili više lekova, ili istovremene primene lekova i biljnih dijetetskih suplemenata na prijavljene teške hepatotoksične reakcije na lekove.
- IV Ispitati uticaj pola, uzrasta, osnovnih bolesti pacijenta, upotrebe alkohola, istovremene primene dva ili više biljnih dijetetskih suplemenata, i/ili istovremene primene biljnih dijetetskih suplemenata i lekova na prijavljene hepatobilijarne poremećaje izazvane biljnim lekovima i dijetetskim suplementima.
- V Utvrditi specifičnosti registrovanog hepatotoksičnog dejstva lekova i biljnih lekova i dijetetskih suplemenata u Republici Srbiji na osnovu spontanih prijava u periodu od 01.01.1995. do 31.12.2008. godine.

3. METODE ISTRAŽIVANJA

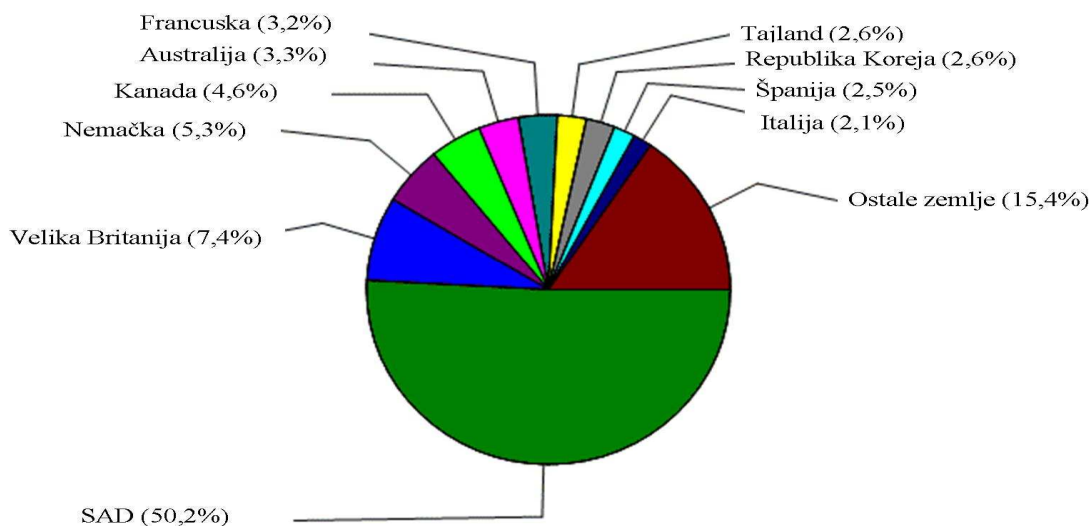
Istraživani su postmarketinški podaci o bezbednosti lekova i biljnih lekova i dijetetskih suplemenata evidentirani sistemom spontanog prijavljivanja. Korišćene su dve baze spontanijh prijavi neželjenih reakcija: baza SZO i baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (Tabela 7).

Tabela 7. Prikaz sprovedenih istraživanja

Istraživanje	Korišćena baza podataka i kriterijumi pretraživanja
I	Istraživanje slučajeva lekovima izazvane hepatičke insuficijencije evidentiranih u bazi SZO tokom desetogodišnjeg perioda od 01.01.2000. do 31.12.2009. godine.
II	Istraživanje slučajeva lekovima izazvane hepatotoksičnosti pri istovremenoj primeni alkohola evidentiranih u bazi SZO tokom perioda od njenog osnivanja do 31.12.2011. godine.
III	Istraživanje suspektnih biljnih vrsta u slučajevima hepatobilijarnih poremećaja evidentiranih u bazi SZO tokom perioda od njenog osnivanja do 31.12.2010. godine.
IV	Istraživanje slučajeva hepatotoksičnosti evidentiranih u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu tokom perioda od njenog osnivanja do 31.12.2008. godine.

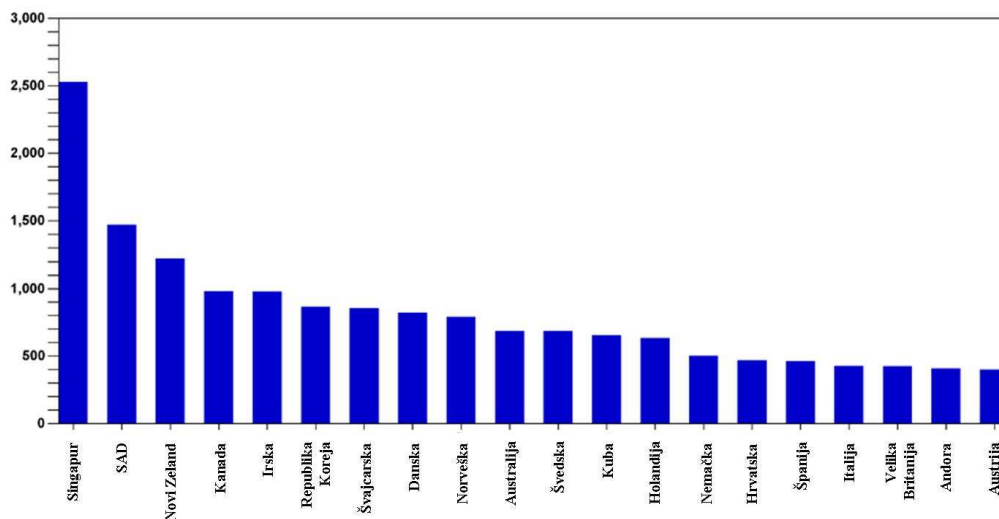
3.1 Istraživanje baze Svetske zdravstvene organizacije (*VigiBase*TM)

*VigiBase*TM je veoma važan izvor podataka o bezbednosti lekova, jer je do aprila 2013. godine raspolagala sa preko 8 miliona ICSR prijavljenih iz 111 zemalja. Broj prijavljenih slučajeva se značajno razlikuje između zemalja, a najveći doprinos do aprila 2013. godine dale su: SAD - 50,2%, Velika Britanija - 7,4%, Nemačka - 5,3%, Kanada - 4,6%, Australija - 3,3% i Francuska - 3,2% (www.who-umc.org) (Slike 8. i 9).



Slika 8. Učestće pojedinih zemalja u ukupnom broju prijavljenih slučajeva u VigiBase™ (www.who-umc.org*)

* - pristupljeno: april 2013. godine



Slika 9. Stopa prijavljivanja pojedinačnih zemalja izražena godišnjim brojem prijavi na milion stanovnika u periodu 22.03.2008-22.03.2013. (www.who-umc.org*)

* - pristupljeno: april 2013. godine

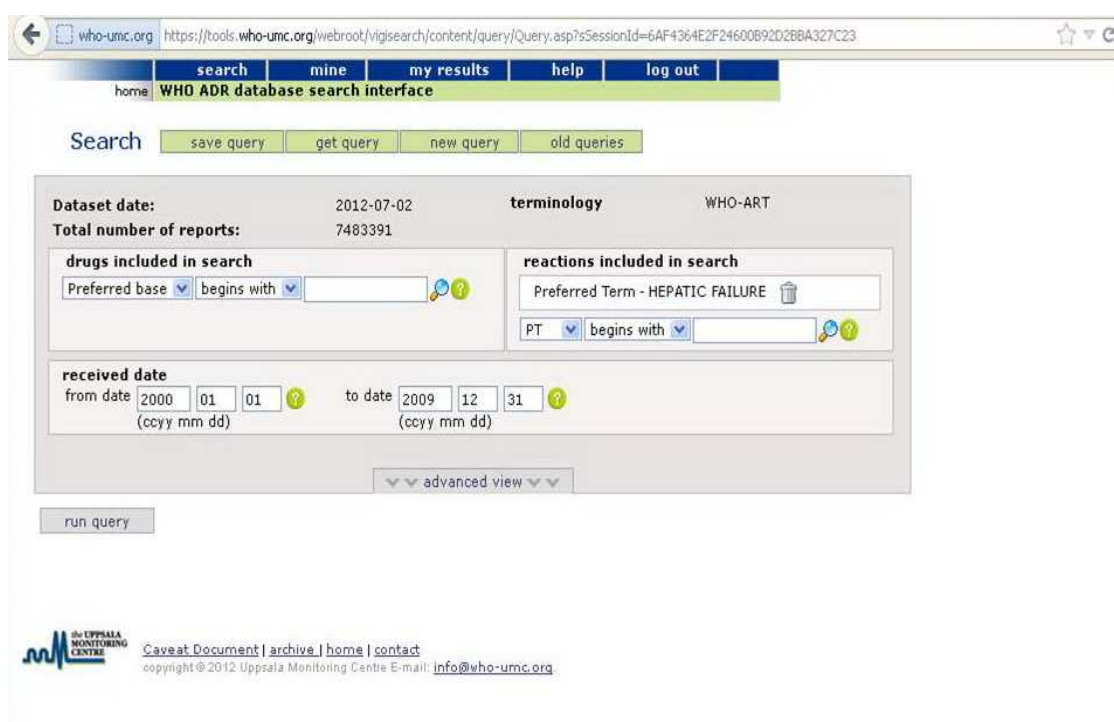
Svaki ICSR u *VigiBase*TM ima svoj identifikacioni broj (ID) i sadrži najmanje sledeće podatke: bar jedan suspektan lek, bar jedna neželjena reakcija i zemlja porekla slučaja (Prilog 2). Lekovi su kodirani u skladu sa rečnikom SZO (*WHO Drug Dictionary Enhanced*), a za kodiranje neželjenih reakcija korišćeni su WHO-ART rečnik (*World Health Organization Adverse Reaction Terminology*) i Medicinski rečnik za regulatorne poslove (MedDRA). Prijavljeni lekovi u okviru ICSR-a mogu biti svrstani u jednu od sledeće 3 kategorije: 1) **suspektni** – lek na koji se sumnja da je izazvao NR, 2) **interagujući** – lek za koji se sumnja da je usled interakcije sa jednim ili više lekova izazvao NR, i 3) **konkomitantni** – lek koji je primenjivan istovremeno sa suspektnim, ali koji izveštač ne dovodi u vezi sa ispoljenom NR.

Osim obaveznih informacija (ID, lek, NR, zemlja), u ICSR-u mogu biti navedene i druge informacije koje detaljnije opisuju slučaj: relevantna medicinska istorija, datum početka i završetka terapije suspektnim lekom, doziranje leka, način primene, indikacija, datum pojave i povlačenja NR, ishod nakon obustave leka (*dechallenge*) i/ili njegovog ponovnog uvođenja u terapiju (*rechallenge*) i konačan ishod. Iako nacionalni ili regionalni centri za farmakovigilancu prilikom slanja ICSR-a u *VigiBase*TM mogu navesti vrlo detaljne i specifične informacije, kao što su izvršeni dijagnostički testovi i narativni opis konkretnog slučaja, koji omogućavaju potpuniju procenu prijavljenih NR, ove informacije nisu dostupne istraživačima izvan UMC-a.

U bazi SZO analizirani su slučajevi lekovima izazvane hepaticke insuficijencije (*drug induced hepatic failure* – DIHF), slučajevi DILI pri upotrebi alkohola (Et-DILI) i prijave hepatotoksičnosti biljnih vrsta (*herbal hepatotoxicity* – HH). Identifikovani lekovi su klasifikovani prema Anatomsko-terapijskom klasifikacionom (ATC) sistemu (SZO, 2005), dok je za biljne vrste korišćen herbalni ATC (HATC) sistem (<http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=21616>). Budući da informacije o kliničkoj slici i rezultatima dijagnostičkih testova nisu bile potpune ili uopšte nisu bile dostupne, nije bilo moguće izvršiti standardnu procenu kauzaliteta u analiziranim ICSR. Neočekivanost slučajeva je diskutovana u odnosu na referentni Sažetak karakteristika leka (SPC) i objavljenu literaturu.

3.1.1 Lekovima izazvana hepatička insuficijencija

U cilju identifikacije slučajeva DIHF, izvršeno je pretraživanje baze SZO za desetogodišnji period, od 01.01.2000. do 31.12. 2009. godine. Osim vremenskog perioda, u okviru kriterijuma pretraživanja selektovane neželjene reakcije kodirane su kao „*hepatic failure*“ na nivou *preferred terms* (PT) SZO-ART rečnika (Slika 10).



The screenshot shows the WHO ADR database search interface. The browser address bar displays the URL: <https://tools.who-umc.org/webroot/vigisearch/content/query/Query.asp?sSessionId=6AF4364E2F24600892D2B8A327C23>. The page title is "WHO ADR database search interface". The search criteria are as follows:

- Dataset date:** 2012-07-02
- terminology:** WHO-ART
- Total number of reports:** 7483391
- drugs included in search:** Preferred base [dropdown], begins with [input field]
- reactions included in search:** Preferred Term - HEPATIC FAILURE [dropdown], PT [dropdown], begins with [input field]
- received date:** from date 2000 01 01 (ccyy mm dd) to date 2009 12 31 (ccyy mm dd)

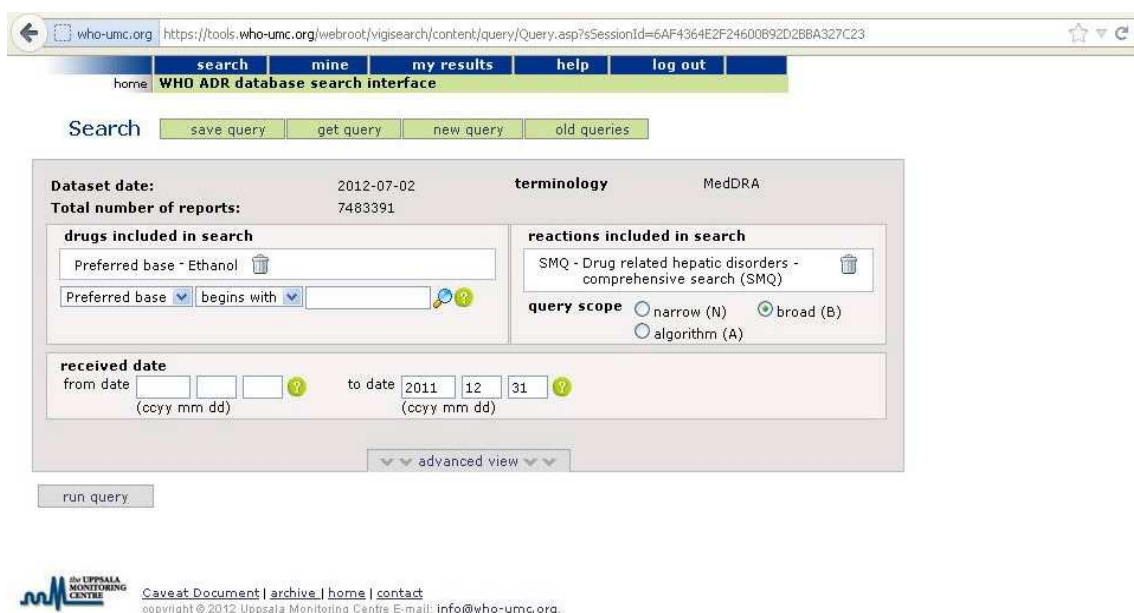
At the bottom of the search form, there is a "run query" button and a "advanced view" dropdown menu. The footer of the page includes the Uppsala Monitoring Centre logo and the following text: "Caveat Document | archive | home | contact", "copyright © 2012 Uppsala Monitoring Centre E-mail: info@who-umc.org".

Slika 10. Definisani kriterijumi pretraživanja *VigiBase*TM za lekovima izazvanu hepatičku insuficijenciju

U identifikovanim slučajevima DIHF analizirane su dostupne informacije o prijavljenom suspektom leku, polu, uzrastu, upotrebi alkohola, osnovnim bolestima pacijenta, istovremeno primenjivanim lekovima i/ili BLiDS, i zemlji porekla. Analiza je fokusirana na najčešće prijavljivane lekove. Radi utvrđivanja razlike među polovima, izdvojeni su lekovi koji imaju najmanje 20 prijave HF kod osoba muškog ili ženskog pola.

3.1.2 Hepatotoksičnost lekova pri istovremenoj upotrebi alkohola

Izvršeno je pretraživanje baze SZO za period od njenog osnivanja do 31.12.2011. godine upotrebom standardnog upita MedDRA-e (*Standardized MedDRA Query – SMQ*) koji obuhvata sve relevantne PT za DILI. Dodatnim ograničenjem kriterijuma pretraživanja identifikovani su slučajevi DILI u kojima je prijavljen etanol kao suspektni ili interagujući agens, što ukazuje na sumnju izveštača da je upotreba alkohola doprinela razvoju DILI (Slika 11).



The screenshot shows the WHO-UMC search interface. The browser address bar displays the URL: <https://tools.who-umc.org/webroot/vigisearch/content/query/Query.asp?sSessionId=6AF4364E2F24600892D2BBA327C23>. The page title is "WHO ADR database search interface". The search criteria are as follows:

- Dataset date:** 2012-07-02
- Total number of reports:** 7483391
- terminology:** MedDRA
- drugs included in search:** Preferred base - Ethanol
- reactions included in search:** SMQ - Drug related hepatic disorders - comprehensive search (SMQ)
- query scope:** narrow (N), broad (B) (selected), algorithm (A)
- received date:** from date (ccyy mm dd) to date 2011 12 31 (ccyy mm dd)

Buttons for "save query", "get query", "new query", "old queries", and "run query" are visible. The footer includes the Uppsala Monitoring Centre logo and contact information: [Caveat Document](#) | [archive](#) | [home](#) | [contact](#). Copyright © 2012 Uppsala Monitoring Centre. E-mail: info@who-umc.org.

Slika 11. Definisani kriterijumi pretraživanja *VigiBase*TM za oštećenje jetre izazvano lekovima pri istovremenoj primeni alkohola.

U identifikovanim slučajevima Et-DILI analizirane su dostupne informacije o prijavljenom suspektnom leku, vrstama izazvanih hepatobilijarnih reakcija, polu, uzrastu, i zemlji porekla.

3.1.3 Hepatotoksičnost biljnih lekova i dijetetskih suplemenata

U cilju identifikacije biljnih vrsta koje su najčešće povezivane sa hepatotoksičnim efektima, zbog relativno malog broja ovakvih prijava, izvršeno je pretraživanje baze SZO za celokupan period od njenog osnivanja. U okviru kriterijuma pretraživanja prijavljenih slučajeva hepatotoksičnosti BLiDS selektovane su prijavljene suspektne biljne vrste prema HATC-u i reakcije kodirane u okviru **hepatobilijarnih poremećaja** („*Hepatobiliary disorders*“) kao klase organskih sistema (*System Organ Class – SOC*) prema MedDRA-i (Slika 12).

U identifikovanim slučajevima analizirane su dostupne informacije o prijavljenoj suspektnoj biljnoj vrsti, tipovima hepatobilijarnih reakcija, polu, uzrastu, osnovnim bolestima pacijenta, upotrebi alkohola, istovremeno primenjivanim lekovima i/ili BLiDS, i zemlji porekla. Posebno su okarakterisani slučajevi biljnih vrsta za koje je evidentiran najveći broj prijava u bazi SZO.

who-umc.org https://tools.who-umc.org/webroot/vigisearch/content/query/Query.asp?sSessionId=6AF4364E2F24600B92D2BBA327C23

home **search** mine my results help log out

WHO ADR database search interface

Search

Dataset date:	2012-07-02	terminology	MedDRA
Total number of reports:	7483391		

drugs included in search	reactions included in search
ATC - A01WA - Herbal stomatological remedies containing tannins	System Organ Class - Hepatobiliary disorders
ATC - A01WB - Herbal stomatological remedies containing mucilage	PT <input type="text" value="begins with"/>
ATC - A01WC - Herbal stomatological remedies containing resin or essential oil	
ATC - A01WD - Herbal stomatological remedies containing iridoids	
ATC - A01WX - Herbal stomatological remedies, other	
ATC - A02WA - Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing saponins	
ATC - A02WB - Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing mucilage	
ATC - A02WC - Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing alkaloids	
ATC - A02WX - Herbal remedies for treatment of peptic ulcer, other	
ATC - A03AW - Herbal carminatives	
ATC - A03WA - Herbal antispasmodic agents containing furanochromones and/or coumarin derivatives	
ATC - A03WB - Herbal antispasmodic agents containing bisabolol derivatives and/or flavanoids	
ATC - A03WX - Herbal antispasmodic agents, other	
ATC - A03YA - Herbal anticholinergic agents containing tropane alkaloids	
ATC - A04WA - Herbal antiemetics containing cannabinoids	
ATC - A04WB - Herbal antiemetics containing polysaccharides (mucilages)	
ATC - A04WX - Herbal antiemetics, other	
ATC - A05AW - Herbal cholagogues and choleretics	
ATC - A07BW - Herbal intestinal adsorbents	
ATC - A08AW - Herbal antiobesity preparations	
ATC - A09WA - Herbal digestives, amara	
ATC - A09WX - Herbal digestives, other	
ATC - A11WA - Herbal remedies containing ascorbic acid (vitamin c)	
ATC - A11YA - Herbal vitamin remedies containing vitamin E	
ATC - A11YB - Herbal vitamin remedies containing vitamin B	
ATC - A13AW - Herbal tonics containing alkaloids	
ATC - A13AY - Herbal tonics, other	
ATC - A15WA - Herbal appetite stimulants	
ATC - B02AW - Herbal antifibrinolytics	
ATC - B02BW - Herbal containing vitamin-K	
ATC - B03XW - Herbal antianemic preparations	
ATC - C01DW - Herbal vasodilators containing khellin	
ATC - C03XW - Herbal diuretics, other	
ATC - C05AW - Herbal antihemorrhoidals for topical use	
ATC - C05BW - Herbal antivaricose remedies	
ATC - C05CW - Herbal capillary stabilizing remedies	
ATC - C10AW - Herbal cholesterol and triglyceride reducers	
ATC - D01AW - Herbal antifungal for topical use, other	
ATC - D02WA - Herbal emollients and protectives containing mucilage	
ATC - D02WB - Herbal emollients and protectives containing or constituting oil	
ATC - D02WX - Herbal emollients and protectives, other	
ATC - D03WA - Herbal preparations for treatment of wounds and ulcers containing tannins	
ATC - D03WB - Herbal preparations for treatment of wounds and ulcers containing asiaticosid	
ATC - D03WC - Herbal preparations for treatment of wounds and ulcers containing allantoin	
ATC - D03WX - Herbal preparations for treatment of wounds and ulcers, other	

ATC - D04AW - Herbal antipruritics	
ATC - D08AW - Herbal antiseptics and disinfectants	
ATC - D10AW - Herbal anti-acne preparations for topical use	
ATC - D11AW - Herbal hidrotics	
ATC - G01AW - Herbal gynecological antiinfectives and antiseptics	
ATC - G02AW - Herbal oxytocics	
- G02CW - Herbal preparations for treatment of bleedings and/or removal of the placenta following parturition	
ATC - G02WA - Herbal emmenagogues	
ATC - G02WB - Herbal remedies for treatment of premenstrual syndrome or dysmenorrhoea	
ATC - G02WC - Herbal remedies for treatment of menorrhagia and metrorrhagia	
ATC - G02WD - Herbal remedies for stimulation of lactation	
ATC - G02WE - Herbal preparations for inhibition of lactation	
ATC - G02WX - Herbal remedies for gynecological disorders, other	
ATC - G03WA - Herbal remedies with estrogen-like activity	
ATC - G03WB - Herbal contraceptives	
ATC - G04CW - Herbal drugs used in benign prostatic hypertrophy	
ATC - H03BW - Herbal antithyroid remedies	
ATC - H03CW - Herbal remedies for iodine therapy	
ATC - J01WA - Herbal antibacterials for systemic use	
ATC - J01WB - Herbal urinary antiseptics and antiinfectives	
ATC - J02AW - Herbal antimycotics for systemic use	
ATC - J04AW - Herbal drugs for treatment of tuberculosis	
ATC - J04BW - Herbal drugs for treatment of lepra	
ATC - J05WA - Herbal antivirals for systemic use	
ATC - L01CW - Herbal anticancer remedies	
ATC - L03AW - Herbal immunomodulators	
ATC - M01AW - Herbal antiinflammatory and antirheumatic remedies	
- M02AW - Topical herbal products for joint and muscular pain containing or constituting essential oils	
ATC - M05BW - Herbal healing of fractured bones	
ATC - N01BW - Herbal local anesthetics for dental practice	
ATC - N02BW - Herbal analgesics and antipyretics containing alkaloids	
ATC - N02CW - Herbal antimigraine remedies	
ATC - N03AW - Herbal antiepileptics	
ATC - N05BW - Herbal anxiolytics	
ATC - N05CW - Herbal hypnotics and sedatives containing alkaloids	
ATC - N06AW - Herbal antidepressants	
ATC - N06WA - Herbal adaptogens	
ATC - N07CW - Herbal antivertigo preparations	
ATC - N07XB - Herbal nervous system drugs, other	
ATC - P01AW - Herbal remedies containing alkaloids	
ATC - P01BW - Herbal antimalarials	
ATC - P02CW - Herbal antinematodal remedies	
ATC - P02DW - Herbal anticestodals	
ATC - P02WA - Herbal anthelmintics	
ATC - P04WA - Herbal remedies against snake bite	
ATC - R02AW - Herbal throat preparations (Tonsillitis)	
ATC - R03WA - Herbal remedies for obstructive airway diseases for systemic use containing alkaloids	
ATC - R03WB - Herbal remedies for obstructive airway diseases for systemic use containing khellin	
ATC - R03WX - Herbal remedies for obstructive airway diseases for systemic use, other	
ATC - R05CW - Herbal expectorants and emollients	
ATC - R05YA - Diaphoretic herbs and other herbal cough and cold remedies	
ATC - R07AW - Herbal respiratory system remedies, other	
ATC - S01BW - Herbal antiinflammatory ophthalmological remedies	
ATC - S01XW - Herbal ophthalmologicals, other	
ATC - S02AW - Herbal antiinfectives	
ATC - S02DW - Herbal otologicals, other	
ATC - V07AW - Herbal non-therapeutic products, all other	

Preferred base begins with

received date from date to date

(ccyy mm dd) (ccyy mm dd)

run query

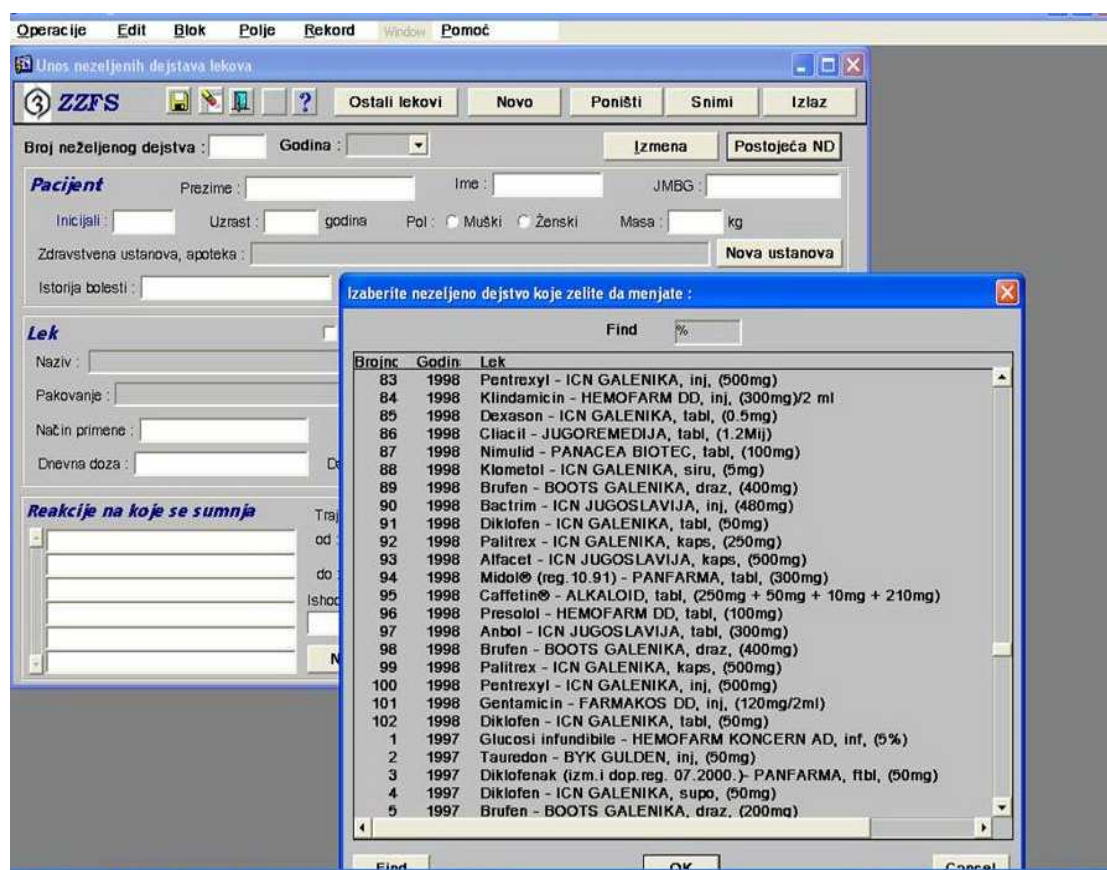


Caveat Document | archive | home | contact
copyright © 2012 Uppsala Monitoring Centre E-mail: info@who-umc.org

Slika 12. Definisani kriterijumi pretrage Vigibase™ za hepatotoksičnost biljnih vrsta

3.2 Baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije

Izvršeno je pretraživanje baze NCF-a za period od 01.01.1995. godine do 31.12.2008. godine. Zbog tehničkih izmena u načinu održavanja baze tokom ovog perioda, ne postoji jedinstvena elektronska baza podataka koja objedinjuje sve slučajeve NR evidentirane u Srbiji. Podaci o NR prijavljenim do 2005. godine Centru za praćenje NR Kliničkog centra Srbije dostupni su isključivo u okviru odgovarajuće aplikacije poslovnog informacionog sistema (PIS) ALIMS-a koja je iskorišćena u svrhe ovog istraživanja (Slike 13. i 14).



Slika 13. Aplikacija poslovnog informacionog sistema koja služi za pristup prijavljenim neželjenim reakcijama do 2005. godine

Operacije Edit Blok Polje Rekord Window Pomoć

Unos nezelenih dejstava lekova

ZZFS Ostali lekovi Novo Poništi Snimi Izlaz

Broj nezelenog dejstva : Godina : Izmena Postojeća ND

Pacijent Prezime : Ime : JMBG :
 Inicijali : Uzrast : godina Pol : Muški Ženski Masa : kg
 Zdravstvena ustanova, apoteka : Nova ustanova
 Istorija bolesti : Nadležni lekar :

Lek Već registrovano neželjeno dejstvo MKB :
 Naziv : Depresija - depresijsko duševno obolje
 Pakovanje : Serija :
 Način primene : Datum poč. terapije : Terapijska indikacija :
 Dnevna doza : Datum završetka terapije :

Reakcije na koje se sumnja Trajanje reakcija
 od : do :
 Ishod :
 Nova reakcija

Izveštac Lekar Farmaceut
 Ime :
 Adresa :
 Tel. : Novi lekar / farmaceut
 Reakcija :

Record: 1/1 <OSC> <DBG>

Operacije Edit Blok Polje Rekord Window Pomoć

Unos nezelenih dejstava lekova

ZZFS Ostali lekovi Novo Poništi Snimi Izlaz

Broj nezelenog dejstva : Godina : Izmena Postojeća ND

Pacijent Prezime : Ime : JMBG :

Ostali lekovi koji su koristeni

Preparat	Dnevna doza	Početak terapije	Kraj terapije	Način aplikacije	Šifra dijagnoze

Indikacija :
 Napomena :
 OK

Nova reakcija Reakcija : toksični hepatitis

Record: 1/1 List of Values <OSC> <DBG>

Slika 14. Unos podataka o prijavljenom slučaju neželjenih reakcija u poslovni informacijski sistem

Slučajevi NR koji su evidentirani posle ovog perioda istraživani su pregledom svakog pojedinačnog obrasca prijave dostavljenog NCF-u. Identifikovani su svi slučajevi u kojima je prijavljena NR iz grupe hepatobilijarnih poremećaja prema MedDRA-i, a zatim je formiran jedinstven elektronski fajl radi odgovarajuće analize podataka. U skladu sa internacionalnim preporukama (ICH E2D, 2003), 2005. godine uveden je novi obrazac za prijavljivanje kojim je definisano navođenje informacija o odgovoru na *dechallenge* i *rechallenge*, kao i detaljniji opis ishoda NR, što je poboljšalo kvalitet dokumentovanosti pojedinačnih prijava (Prilog 3. i 4).

Za svaki identifikovani slučaj DILI u bazi NCF-a analizirane su sledeće informacije: ID prijave, suspekti lek, odnosno BLiDS, NR, pol i uzrast pacijenta, ishod, istovremeno primenjivani lekovi i/ili BLiDS, druga relevantna medicinska stanja uključujući alkoholizam, i podaci o izveštaču (lekar, farmaceut ili nosilac dozvole).

3.3 Statistička analiza

Za statističku analizu korišćen je SPSS 16 program (SPSS Software, Chicago, Ill). Osim obrade podataka primenom deskriptivne statistike, izvršena su analize kategoričkih varijabli primenom neparametarskih testova - *Binomial* test i *Chi-square* test. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

Binomial test je korišćen za procenu značajnosti razlike između kategorija dihotomnih promenljivih klasifikovanih prema jednom kriterijumu (npr. pol – muški ili ženski, fatalni ishod NR – da ili ne).

Chi-square test je korišćen radi provere uticaja jednog kriterijuma klasifikacije na drugi kod određene grupe podataka (npr. učestalost fatalnih ishoda u slučajevima Et-DILI kod pacijenata muškog i ženskog pola).

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

**BAZA SVETSKE ZDRAVSTVENE
ORGANIZACIJE**

BAZA SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE
PRIJAVLJIVANJE LEKOVIMA IZAZVANE
HEPATIČKE INSUFICIJENCIJE

4.1 Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje hepatičke insuficijencije izazvane lekovima

Identifikovano je **6.370 slučajeva** DIHF iz 38 zemalja prijavljenih *VigiBase*TM tokom 10-godišnjeg perioda, **od 01.01.2000. do 31.12.2009. godine**. U slučajevima su analizirane karakteristike pacijenata (pol i uzrast), prijavljeni suspektne lekovi, raspodela suspektne lekova i grupa lekova prema polu i uzrastu pacijenata, upotreba alkohola, osnovne bolesti, istovremena upotreba više lekova i/ili biljnih dijetetskih suplemenata i zemlja porekla.

4.1.1 Pacijenti: pol i uzrast

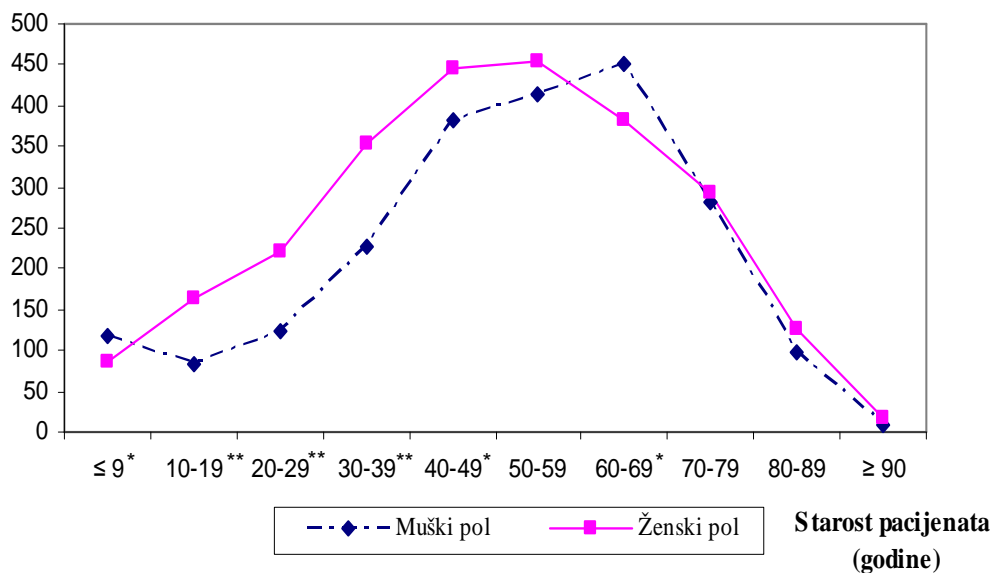
Ustanovljeno je da su informacije o polu i/ili uzrastu bile nepotpune u 1.639 (25,73%) slučajeva, i to: pol pacijenta je bio nepoznat u 71 (1,11%) slučaju, kod ukupno 1260 (19,78%) pacijenata je bio nepoznat uzrast (568 pacijenta muškog i 692 pacijenta ženskog pola), dok su u 308 slučajeva nedostajali podaci o polu i uzrastu pacijenta.

Od ukupno 6.370 slučajeva DIHF, ženski pol (Ž) je bio prijavljen u 3.237 (50,82%) slučajeva, dok je 2.754 (43,23%) slučajeva bilo muškog pola (M). Kada su isključeni slučajevi u kojima je nedostajala informacija o polu, **učešće žena u prijavama DIHF je iznosio 54,03%** ($p < 0,001$).

Pacijenti su bili starosti od jednog dana do 98 godina, sa medijanom od **51 godine** i interkvartilnim opsegom (*interquartile range* - IQR) 36-65 godina. Najzastupljeniji su bili pacijenti iz sledećih starosnih grupa: **40-49** (831; 13,05%), **50-59** (875; 13,74%) i **60-69 godina** (837; 13,13%).

Slika 15. ilustruje raspodelu prijave DIHF prema starosnim kategorijama i polu pacijenta. Ženski pol je bio dominantan u svim starosnim grupama od 10 do 49 godina, dok je muški pol preovladao u grupi najmlađih (≤ 9 godina) i pacijenata starosti 60-69 godina. Većina pacijenata je bila mlađa od 55 godina (2.712; 42,57%). Nakon isključenja prijave sa nepoznatim godištem pacijenata, **mlađi od 55 godina su u prijavama DIHF učestvovali sa 56,48%** ($p < 0,001$). U ovoj starosnoj grupi preovladao je ženski pol (56,81%; Ž-1.509 vs. M-1.147; $p < 0,001$), dok su kod starijih (≥ 55 godina) oba pola bila ravnomerno zastupljena (Ž-1.036 vs. M-1.039).

Broj prijava



Slika 15. Frekvencija prijavljivanja DIHF prema uzrastu i polu pacijenta ($N=4.731^{\dagger}$)

Binomial test; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

[†] U preostalim 1.639 slučajeva nedostajao je podatak o polu i/ili uzrastu.

4.1.2 Suspektne lekovi

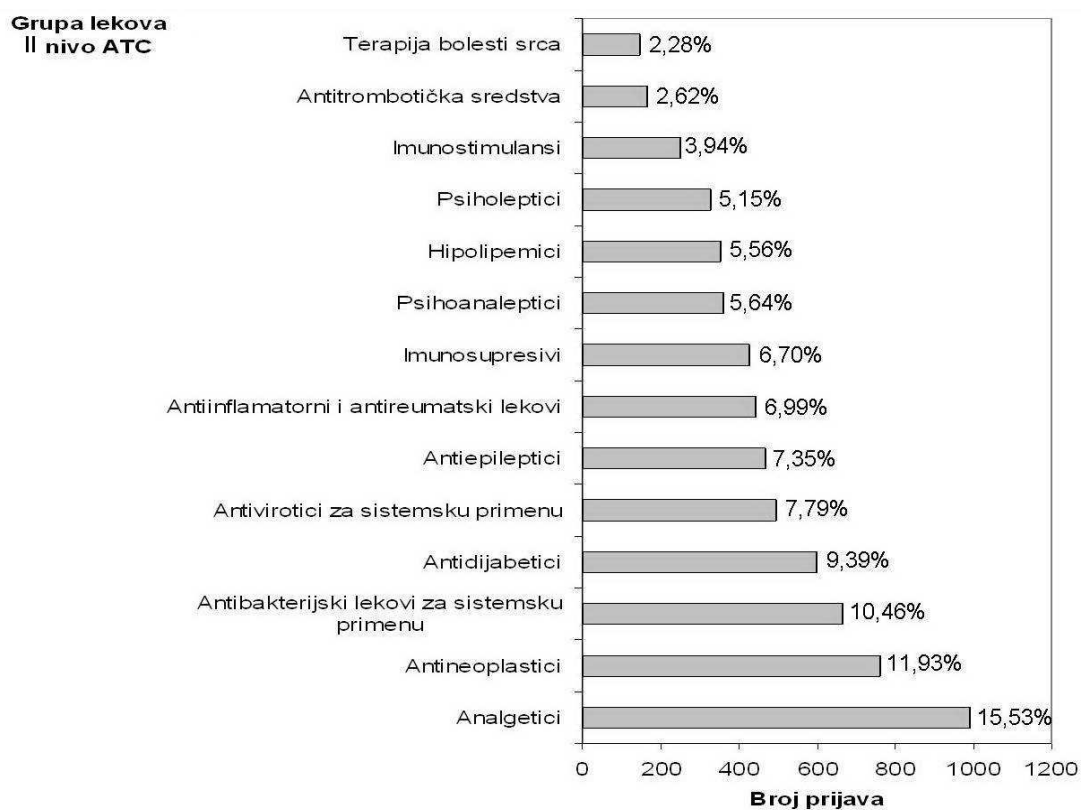
Ukupan broj lekova ili njihovih različitih kombinacija prijavljenih sa sumnjom da su uzrokovali HF (suspektne lekovi) iznosio je **941**. Najčešće su bili prijavljivani **paracetamol** (742; 11,65%), **troglitazon** (367; 5,76%) i **valproinska kiselina** (176; 2,76%). U Tabeli 8. je prikazano 50 suspektne lekova sa najvećim brojem prijave HF u *VigiBaseTM*.

Tabela 8. Suspektne lekovi sa najvećim brojem prijave hepatičke insuficijencije u *VigiBaseTM*

Lek	n (%)	Lek	n (%)
Paracetamol	742 (11,65)	Fenitoin	59 (0,93)
Troglitazon	367 (5,76)	Levofloksacin	57 (0,89)
Valproinska kiselina	176 (2,76)	Bromfenak	56 (0,88)
Atorvastatin	133 (2,09)	Interferon beta-1a	56 (0,88)
Rosiglitazon	103 (1,62)	Efavirenz	56 (0,88)
Nevirapin	102 (1,60)	Cerivastatin*	53 (0,83)
Stavudin	102 (1,60)	Leflunomid	53 (0,83)
Amjodaron	85 (1,33)	Takrolimus	53 (0,83)
Etanol	80 (1,26)	Vinkristin	53 (0,83)
Rofekoksib	80 (1,26)	Infliksimumab	52 (0,82)
Trovafloksacin	80 (1,26)	Izoniazid	51 (0,80)
Ribavirin	77 (1,21)	Ibuprofen	48 (0,75)
Lamivudin	77 (1,21)	Azitromicin	47 (0,74)
Ciklofosfamid	75 (1,18)	Bosentan	47 (0,74)
Didanozin	74 (1,16)	Telitromicin	47 (0,74)
Lamotrigin	71 (1,11)	Klaritromicin	46 (0,72)
Metotreksat	70 (1,10)	Citarabin	46 (0,72)
Simvastatin	70 (1,10)	Ciklosporin	45 (0,71)
Talidomid	69 (1,08)	Kapicitabin	44 (0,69)
Nefazodon	68 (1,07)	Rifampicin	44 (0,69)
Paracetamol/Hidroodon bitartrat	67 (1,05)	Olanzapin	43 (0,68)
Gemcitabin	65 (1,02)	Peginterferon alfa-2b	43 (0,68)
Karbamazepin	61 (0,96)	Oksikodon	42 (0,66)
Celekoksib	59 (0,93)	Gemtuzumab	41 (0,64)
Gabapentin	59 (0,93)	Pioglitazon	41 (0,64)

Za 50 suspektne lekova prijavljeno je 4.235 (66,48%) ICSR. n – broj prijave hepatičke insuficijencije za dati lek; * - lek povučen zbog rabdomiolize. Za lekove čiji su nazivi prikazani **zadebljanim slovima** hepatička insuficijencija nije navedena kao neželjena reakcija u Sažetku karakteristika leka.

Prijavljeni suspektni lekovi su klasifikovani u **93 grupe** (II nivo ATC). Najzastupljenije grupe suspektnih lekova prikazane su na Slici 16.



Slika 16. Najčešće prijavljivane ATC grupe suspektnih lekova u slučajevima hepatičke insuficijencije (N=6.370)

4.1.3 Suspektne lekovi i grupe lekova prema polu i uzrastu pacijenata

Paracetamol, troglitazon i valproinska kiselina su bili najčešće prijavljivani lekovi kod oba pola (Tabela 9). Od ukupno 941 suspektnog leka i/ili različite kombinacije lekova, **725** je bilo prijavljeno kod ženskog i **646** kod muškog pola.

Tabela 9. Najčešće prijavljivani suspektne lekovi prema polu pacijenta

Muški pol N _m =2.754	n _m (%)	Ženski pol N _z =3.237	n _z (%)
Paracetamol	232 (8,42)	Paracetamol	449 (13,87)
Troglitazon	147 (5,34)	Troglitazon	194 (5,99)
Valproinska kiselina	83 (3,01)	Valproinska kiselina	79 (2,44)
Stavudin	76 (2,76)	Atorvastatin	58 (1,79)
Atorvastatin	63 (2,29)	Interferon beta-1a	49 (1,51)
Amjodaron	57 (2,07)	Lamotrigin	49 (1,51)
Ribavirin	57 (2,07)	Nevirapin	47 (1,45)
Didanozin	54 (1,96)	Ciklofosamid	46 (1,42)
Nevirapin	51 (1,85)	Rosiglitazon	46 (1,42)
Rosiglitazon	50 (1,82)	Metotreksat	45 (1,39)

Podaci o polu pacijenta su nedostajali u 379 prijava.

N_m – ukupan broj slučajeva hepatičke insuficijencije kod muškog pola; n_m – broj prijava datog leka u slučajevima hepatičke insuficijencije kod muškog pola; N_z – ukupan broj slučajeva hepatičke insuficijencije kod ženskog pola; n_z – broj prijava datog leka u slučajevima hepatičke insuficijencije kod ženskog pola.

Identifikovano je **77 lekova** za koje je bilo 20 ili više prijava kod pacijenata muškog ili ženskog pola. Za 20 lekova broj prijava HF je bio značajno veći kod žena, a za 17 kod muškaraca (Tabela 10).

Tabela 10. Najčešće prijavljivani suspekti lekovi u slučajevima hepatičke insuficijencije prema polu i terapijskoj klasi (N=5.063)

ATC PRVI NIVO - N ATC KOD (treći nivo)	Lek-broj prijava	Muški pol n (%)	Ženski pol n (%)
NERVNI SISTEM-1620		573 (35,37)	952 (58,76)
N01A Anestetici, opšti	Fentanil-37	16 (43,24)	21 (56,76)
N02A Opioidi	Oksikodon-42	21 (50,00)	21 (50,00)
N02B Ostali analgetici i antipiretici	Paracetamol***-742	232 (31,27)	449 (60,51)
	Paracetamol/hidroksidion bitartrat*-67	21 (31,34)	41 (61,19)
	Acetilsalicilna kiselina-36	15 (41,67)	20 (55,56)
	Kodein fosfat/paracetamol***-35	9 (25,71)	26 (74,29)
N03A Antiepileptici	Valproinska kiselina-176	83 (47,16)	79 (44,89)
	Lamotrigin***-71	20 (28,17)	49 (69,01)
	Karbamazepin***-61	16 (26,23)	43 (70,49)
	Fenitoin-59	28 (47,46)	30 (50,85)
N05A Antipsihotici	Gabapentin-59	25 (42,37)	30 (50,85)
	Olanzapin-43	19 (44,19)	23 (53,49)
N06A Antidepresivi	Klozapin*-31	22 (70,97)	9 (29,03)
	Nefazodon*-68	24 (35,29)	41 (60,29)
	Duloksetin**-38	10 (26,32)	28 (73,68)
	Paroksetin**-28	6 (21,43)	21 (75,00)
	Fluoksetin**-27	6 (22,22)	21 (77,78)
ANTIINFEKTIVNI LEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMENU-1160		645 (55,50)	433 (37,33)
J01C Beta-laktam antibakterijski lekovi, penicilini	Amoksicilin/klavulanska kiselina-35	20 (57,14)	14 (40,00)
J01E Sulfonamidi i trimetoprim	Sulfametoksazol/trimetoprim-38	16 (42,11)	22 (57,89)
J01F Makrolidi, linkozamidi i streptogramini	Azitromicin-47	19 (40,43)	22 (46,81)
	Telitromicin-47	14 (29,79)	26 (55,32)
	Klaritromicin-46	20 (43,48)	21 (45,65)
J01M Hinolonski antibakterijski lekovi	Trovafloksacin-80	25 (31,25)	29 (36,25)
	Levofloksacin*-57	18 (31,58)	33 (57,89)
	Ciprofloksacin-37	22 (59,46)	14 (37,84)
J01X Ostali antibakterijski lekovi	Nitrofurantoin***-29	2 (6,90)	27 (93,10)
J02A Antimikotici za sistemsku primenu	Flukonazol-38	22 (57,89)	15 (39,47)
J04A Lekovi za terapiju tuberkuloze	Izoniazid-51	25 (49,02)	26 (50,98)
	Rifampicin-44	24 (54,55)	20 (45,45)
J05A Lekovi sa direktnim delovanjem na viruse	Stavudin***-102	76 (74,51)	25 (24,51)
	Nevirapin-102	51 (50,00)	46 (45,10)

	Ribavirin***-77	57 (74,03)	20 (25,97)
	Lamivudin***-77	48 (62,34)	19 (24,68)
	Didanozin***-74	54 (72,97)	20 (27,03)
	Efavirenz**-56	34 (60,71)	14 (25,00)
	Indinavir***-38	31 (81,58)	5 (13,16)
	Ritonavir*-32	22 (68,75)	8 (25,00)
	Abakavir***-27	24 (88,89)	2 (7,41)
	Tenofovir**-26	21 (80,77)	5 (19,23)
ANTINEOPLASTICI I IMUNOMODULATORI-881		398 (45,18)	447 (50,74)
L01A Alkilirajući citostatici	Ciklofosamid*-75	24 (32,00)	46 (61,33)
L01B Antimetaboliti	Metotreksat*-70	25 (35,71)	45 (64,29)
	Gemcitabin-65	27 (41,54)	34 (52,31)
	Citarabin-46	26 (56,52)	19 (41,30)
	Kapecitabin-44	14 (31,82)	27 (61,36)
L01C Biljni alkaloidi i drugi prirodni proizvodi	Vinkristin-53	32 (60,38)	19 (35,85)
	Paklitaksel-31	9 (29,03)	20 (64,52)
L01X Ostali antineoplastici	Gemtuzumab*-41	27 (65,85)	13 (31,71)
	Rituksimab-40	24 (60,00)	13 (32,50)
L02B Hormonski antagonisti i srodni lekovi	Flutamid***-24	21 (87,50)	1 (4,17)
L03A Imunostimulansi	Interferon beta-1a***-56	5 (8,93)	49 (87,50)
	Peginterferon alfa-2a-35	23 (65,71)	12 (34,29)
	Peginterferon alfa-2b-43***	33 (76,74)	10 (23,26)
L04A Imunosupresivi	Talidomid*-69	43 (62,32)	25 (36,23)
	Leflunomid*-53	16 (30,19)	33 (62,26)
	Takrolimus-53	28 (52,83)	24 (45,28)
	Infliksimab-52	22 (42,31)	29 (55,77)
	Ciclosporin-45	24 (53,33)	17 (37,78)
	Etanercept*-29	8 (27,59)	21 (72,41)
ALIMENTARNI TRAKT I METABOLIZAM-583		258 (44,25)	290 (49,74)
A10A Insulini i analozi	Insulin-32	16 (50,00)	16 (50,00)
A10B Oralni antidijabetici, izuzev insulina	Troglitazon*-367	147 (40,05)	194 (52,86)
	Rosiglitazon-103	50 (48,54)	46 (44,66)
	Pioglitazon-41	25 (60,98)	15 (36,59)
	Metformin-40	20 (50,00)	19 (47,50)
KARDIOVASKULARNI SISTEM-388		184 (47,42)	185 (47,68)
C01B Antiaritmici grupe I i III	Amjodaron***-85	57 (67,06)	24 (28,24)
C02K Ostali antihipertenzivi	Bosentan***-47	7 (14,89)	38 (80,85)
C10A Lekovi koji modifikuju lipide, monokomponentni	Atorvastatin-133	63 (47,37)	58 (43,61)
	Simvastatin-70	25 (35,71)	45 (64,29)

	Cerivastatin-53	32 (60,38)	20 (37,74)
MIŠIĆNO-KOSTNI SISTEM-243		98	130
		(40,33)	(53,50)
M01A Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi	Rofekoksib-80	34 (42,50)	39 (48,75)
	Celekoksib-59	24 (40,68)	32 (54,24)
	Bromfenak**-56	17 (30,36)	37 (66,07)
	Ibuprofen-48	23 (47,92)	22 (45,83)
OSTALO-104		59 (56,73)	45 (43,27)
V03A Svi ostali terapijski proizvodi	Etanol-80	39 (48,75)	41 (51,25)
	Deferasiroks**-24	20 (83,33)	4 (16,67)
HORMONSKI PREPARATI ZA SISTEMSKU PRIMENU, ISKLJUČUJUĆI POLNE HORMONE I INSULIN-62		25 (40,32)	35 (56,45)
H02A Kortikosterodi za sistemsku primenu, monokomponentni	Prednizon-39	23 (58,97)	15 (38,46)
H03B Antitireoidni preparati	Propiltiouracil***-23	2 (8,70)	20 (86,96)
GENITOURINARNI SISTEM I POLNI HORMONI-22		21 (95,45)	1 (4,55)
G03H Antiandrogeni	Ciproteron***-22	21 (95,45)	1 (4,55)

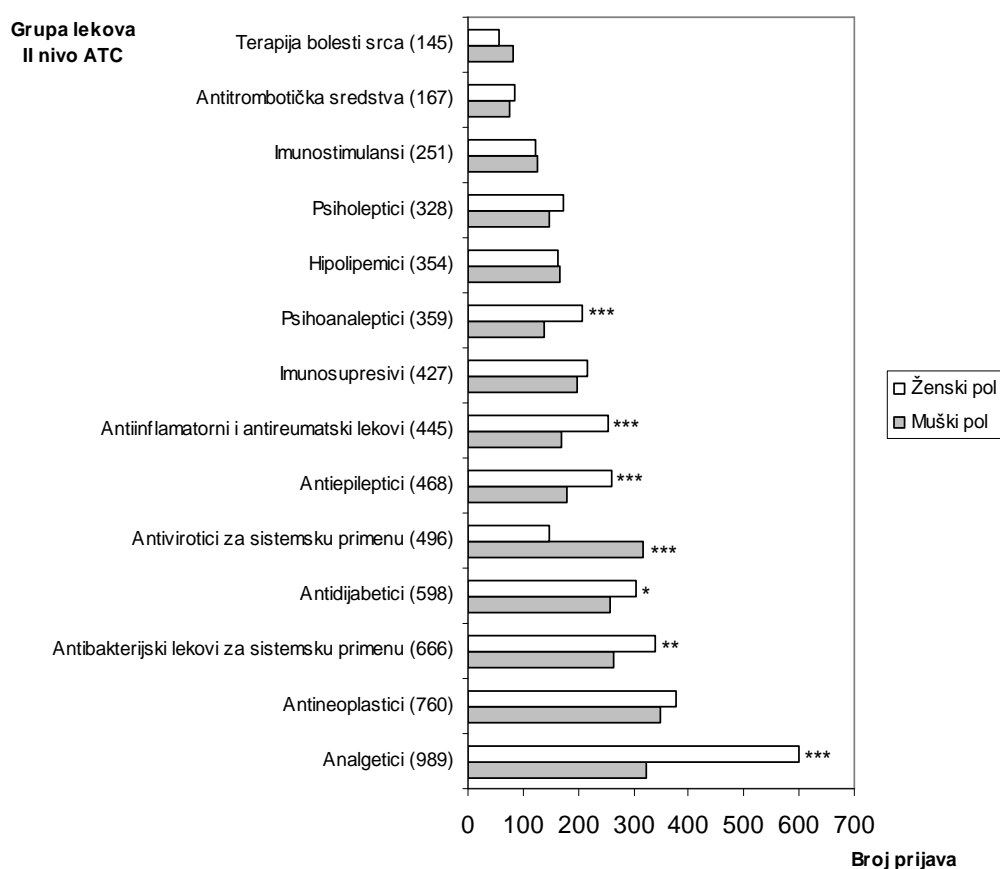
Binomial test; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Podaci o polu pacijenta nedostajali su u 287 slučajeva prijavljenih za 77 različitih lekova. N – broj prijava hepatičke insuficijencije za odgovarajuću ATC grupu lekova; n – broj prijava datog leka u slučajevima hepatičke insuficijencije.

Za **muški pol** najčešće su prijavljivani lekovi iz sledećih grupa: **antineoplastici** (347; 9,46%), **analgetici** (324; 8,83%), **antiviroci za sistemsku primenu** (316; 8,61%), **antibakterijski lekovi za sistemsku primenu** (263; 7,17%) i **antidijabetici** (256; 6,98%).

Za **ženski pol** najčešće su prijavljivani lekovi iz sledećih grupa: **analgetici** (599; 16,32%), **antineoplastici** (376; 10,25%), **antibakterijski lekovi za sistemsku primenu** (340; 9,26%), **antidijabetici** (305; 8,31%) i **antiepileptici** (262; 7,14%).

Raspodela slučajeva DIHF za najčešće prijavljivane grupe suspektih lekova prema polu prikazana je na Slici 17.



Slika 17. Najčešće prijavljivane grupe suspektnih lekova za DIHF prema polu ($N^{\ddagger}=5.591$)

Binomial test; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

\ddagger Podaci o polu pacijenta su nedostajali u 379 prijava.

Statistički značajne razlike u prijavljivanju DIHF između polova uočene su kod **7 grupa lekova**. **Ženski pol** je dominirao u prijavama HF za **analgetike** ($p < 0,001$), **antiepileptike** ($p < 0,001$), **antiinflamatorne i antireumatske lekove** ($p < 0,001$), **psihoanaleptike** ($p < 0,001$), **antibakterijske lekove za sistemsku primenu** ($p < 0,01$) i **antidijabetike** ($p < 0,05$). Sa druge strane, **muški pol** je bio zastupljeniji u prijavama HF za **antivirote za sistemsku primenu** ($p < 0,001$), koji su uglavnom bili anti-HIV lekovi.

Paracetamol je najviše prijavljivan kod pacijenata uzrasta 30-39 godina (18,19%; 135: Ž-81 vs. M-49) i 40-49 godina (18,06%; 134: Ž-90 vs. M-42). U grupi antiepileptika, razlika u prijavljivanju između polova je uočena za **lamotrigin** i **karbamazepin** pri čemu je veći broj prijava bio za žene. Najveći broj prijava za oba leka evidentiran je kod pacijenata uzrasta 10-19 godina, i to za lamotrigin 22,53% prijava (16: Ž-12 vs. M-4) i karbamazepin 19,67% slučajeva (12: Ž-9 vs. M-3).

Za antidepresive, **nefazodon** i **duloksetin**, najveći broj prijava je bio kod pacijenata starosti 50-59 godina sa 25% prijava za nefazodon (17: Ž-10 vs. M-7) i 39,47% prijava za duloksetin (15: Ž-9 vs. M-5), pri čemu je veći broj prijava bio za žene. Dva selektivna inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), paroksetin i fluoksetin, najviše su prijavljivani kod pacijenata starih 40-49 i 50-59 godina i to ženskog pola. Za paroksetin, po 21,43% ICSR je prijavljeno kod pacijenata starih 40-49 godina (6: Ž-6 vs. M-0) i 50-59 godina (6: Ž-4 vs. M-2). Za fluoksetin, 25,93% prijava (7: Ž-7 vs. M-0) pripadalo je starosnoj grupi 40-49 godina, a 18,52% (5: Ž-4 vs. M-1) grupi 50-59 godina.

U prijavama HF za **klozapin** dominirala je starosna grupa 40-49 godina sa 38,71% ICSR, a veći broj prijava je bio za muškarce (12: Ž-1 vs. M-11).

Anti-HIV lekovi su dominantno prijavljivani u populaciji muškog pola (M-316 vs. Ž-148, $p < 0,001$). Karakteristično je da je najveći broj prijava poticao iz Severne Amerike, zapadne i centralne Evrope (97,38%; 483). Najveći broj prijava HF za stavudin, ribavirin, lamivudin, didanozin, efavirenz, indinavir i abakavir zabeleženi su kod pacijenata starosti 40-49, i to: za **stavudin** 37,25% (38: M-30 vs. Ž-8), **ribavirin** 37,66% (29: M-24 vs. Ž-5), **lamivudin** 35,06% (27: M-23 vs. Ž-4), **didanozin** 37,84% (28: M-21 vs. Ž-7), **efavirenz** 50,00% (28: M-20 vs. Ž-8), **indinavir** 42,19% (16: M-14 vs. Ž-2) i **abakavir** 29,63% (8: M-7 vs. Ž-1). **Ritonavir** je najčešće prijavljivan u starosnoj grupi 30-39 godina sa 21,87% ICSR (7: M-6 vs. Ž-1), dok je **tenofovir** najčešće prijavljivan kod pacijenata starih 50-59 godina sa 30,77% slučajeva (8: M-8 vs. Ž-0).

Antibakterijski lekovi su ukupno više prijavljivani kod žena nego kod muškaraca (Ž-340 vs. M-263, $p < 0,01$). Međutim, za pojedinačne antibiotike, statistička značajnost razlike u prijavljivanju HF između polova nađena je samo za levofloksacin i nitrofurantoin. Najveći

broj prijava za **levofloksacin** odnosio se na starosnu grupu 40-49 godina (17,54%; 10: Ž-8 vs.M-2), dok je **nitrofurantoin** najviše prijavljivan za pacijente stare 50-59 godina (20.69%; 6: Ž-6 vs.M-0).

Za 9 lekova iz grupe antineoplastika i imunomodulatora uočena je statistički značajna razlika u stopi prijavljivanja HF između polova. Ženski pol je dominirao u ICSR za **ciklofosamid, metotreksat, leflunomid, etanercept i interferon beta-1a**, bez razlika u odnosu na uzrast pacijenata. Sa druge strane, talidomid, peginterferon alfa-2b, gemtuzumab i flutamid su više prijavljivani kod muškog pola. Najveći broj ICSR za **talidomid i gemtuzumab** zabeležen je u starosnoj grupi 60-69 godina sa 31,88% za talidomid (22: M-15 vs. Ž-7) i 29,27% za gemtuzumab (12: M-7 vs. Ž-5). Najveći broj prijava za **flutamid** odnosio se na starosnu grupu 70-79 godina sa 45,83% ICSR (11: M-11 vs. Ž-0). Za **peginterferon alfa-2b** nađen je veliki broj prijava u starosnoj grupi 40-49 godina sa 32,56% ICSR (14: M-11 vs. Ž-3) i grupi pacijenata starosti 50-59 godina sa 41,86% ICSR (18: M-15 vs. Ž-3).

Najveći broj slučajeva HF prijavljenih za **amjodaron i bosentan**, koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih bolesti, bio je za starosnu grupu 70-79 godina sa 31,76% ICSR za amjodaron (27: M-19 vs. Ž-8) i 23,40% ICSR za bosentan (11: Ž-10 vs. M-1).

U preostalim terapijskim grupama lekova, statistički značajna razlika u prijavljivanju HF između polova uočena je samo za pojedine lekove. Npr. antidiijabetik **troglitazon** je više prijavljivan kod žena (Ž-194 vs. M-147, $p < 0,05$). Iako je u velikom broju ICSR za troglitazon nedostajao podatak o uzrastu pacijenata (211; 57,49%), uočeno je da je ovaj lek najčešće prijavljivan kod starih ≥ 50 godina (37,06%; 136: Ž-79 vs. M-55). Nasuprot tome, za antitiroidni lek, **propiltiouracil**, nađen je najveći broj prijava za žene mlađe od 50 godina sa 78,26% ICSR u ovoj populaciji (18: Ž-16 vs. M-2). **Bromfenak**, nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL), dominantno je prijavljivan kod žena, a najzastupljeniji uzrast pacijenata je bio 40-49 godina sa 33,93% ICSR (19: Ž-14 vs. M-5). U prijavama **deferasiroksa** (helirajući agens gvožđa) i **ciproterona** (antiandrogen) dominirao je muški pol. Za ciproteron je karakteristično da je najveći broj ICSR zabeležen kod muškaraca starijih od 60 godina (90.91%; 20: M-19 vs. Ž-1).

4.1.4 Upotreba alkohola

Od ukupno 6.370 prijava DIHF, etanol je prijavljen u **102 (1,60%) ICSR**, od čega je u 83 (81,37%) slučajeva označen kao suspektan, a u 19 (18,63%) kao konkomitantan. Za detaljniju analizu pojave HF usled istovremene primene jednog ili više lekova i alkohola (Et-DIHF), izdvojeni su oni ICSR u kojima je etanol bio okarakterisan kao suspektan od strane izveštača (83 ICSR). Ovaj broj uključuje i 3 ICSR u kojima je etanol prijavljen kao suspektan u sastavu višekomponentnih preparata: etanol/paracetamol/ dekstrometorfan hidrobromid/efedrin sulfat/doksilamin sukcinat (2 slučaja) i etanol/guaifenezin/dekstrometorfan hidrobromid (1 slučaj).

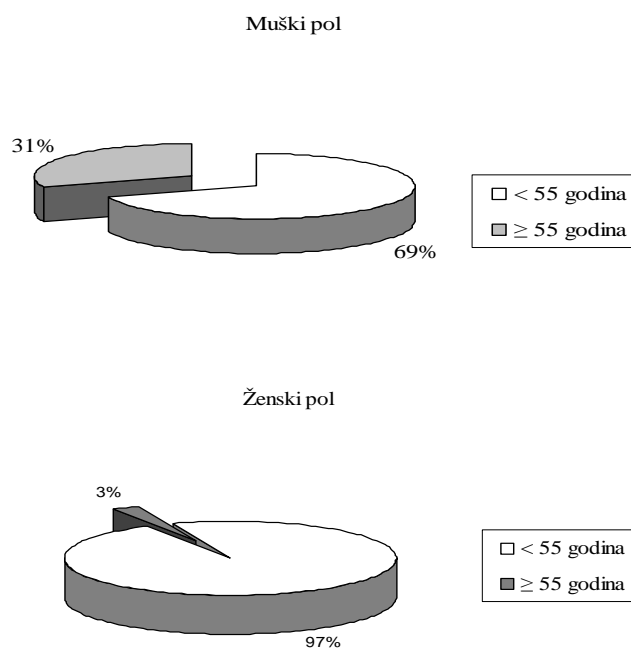
Etanol je prijavljen u kombinaciji sa **50 različitih lekova**, među kojima je najveći broj prijave bio za **paracetamol** sa 74 (89,16%) ICSR. Ostali suspektni lekovi su ređe prijavljivani, i to: **oksikodon** (10; u 7 slučajeva primenjen u kombinaciji sa paracetamolom), **hidrokodon** (6; u svim slučajevima primenjen u kombinaciji sa paracetamolom), **acetilsalicilna kiselina** (5), **kokain** (4), **gliplizid** (4), **difenhidramin** (4; u 2 slučaja primenjen u kombinaciji sa paracetamolom), **ibuprofen** (3), **simvastatin** (3), **paroksetin** (2), **peginterferon alfa-2b** (2), **pravastatin** (2) i **ribavirin** (2). Preostali lekovi (38) su samo u pojedinačnim slučajevima prijavljeni za izazivanje HF u kombinaciji sa etanolom.

Između muškaraca i žena nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti HF izazvane istovremenom primenom lekova i alkohola (Ž-43 vs. M-40). Pacijenti su bili uzrasta od 16 do 90 godina. Medijana uzrasta pacijenata **muškog pola** je bila **49 godina**, a interkvartilni opseg od 38,25 do 57,50 godina, dok su **pacijentkinje** u prijavljenim slučajevima bile značajno mlađe sa medijanom od **36,50 godina** i interkvartilnim opsegom 30,25 do 47,50 godina. Pol i uzrast pacijenata u prijavljenim slučajevima Et-DIHF dat je u Tabeli 11. i ilustrovan Slikom 18.

Tabela 11. Pol i uzrast pacijenata u prijavama hepatičke insuficijencije izazvane istovremenom primenom lekova i alkohola

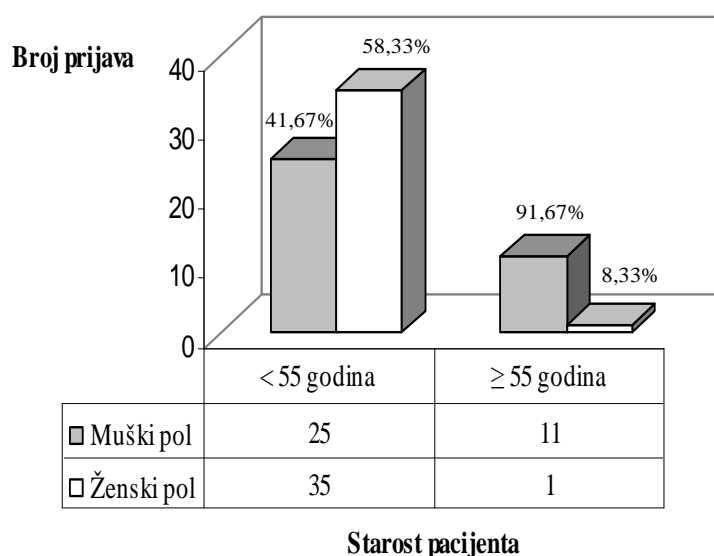
Uzrast (godine)	Pol			Ukupno
	M	Ž	NP	
≤ 9	0	0	0	0
10-19	1	3	0	4
20-29	3	5	0	8
30-39	7	12	0	19
40-49	8	8	0	16
50-59	9	7	0	16
60-69	6	0	0	6
70-79	1	0	0	1
80-89	1	0	0	1
≥ 90	0	1	0	1
NP	4	7	0	11
Ukupno	40	43	0	83

NP-nepoznato; M-muški pol; Ž-ženski pol.



Slika 18. Prikaz zastupljenosti pacijenata starijih i mlađih od 55 godina u slučajevima hepatičke insuficijencije izazvane istovremenom primenom lekova i alkohola prema polu

Kada su isključeni ICSR sa nepoznatim uzrastom (11; 13,25%), ustanovljeno je da su u **83,33%** slučajeva pacijenti bili **mlađi od 55 godina** (60: Ž-35 vs. M-25). Slika 19. ilustruje različitu zastupljenost polova u mlađoj i starijoj populaciji.



Slika 19. Prikaz slučajeva hepatičke insuficijencije izazvane istovremenom primenom lekova i alkohola prema polu kod pacijenata starijih i mlađih od 55 godina

Chi-square test: $p < 0,01$

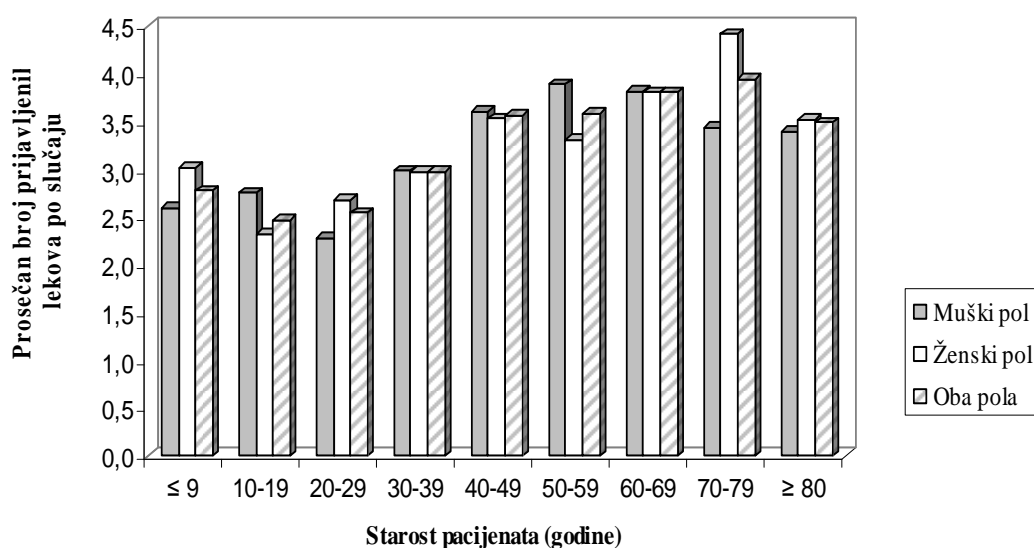
4.1.5 Osnovne bolesti pacijenta

Pregledom ICSR za 77 lekova, ustanovljeno je da je istorija bolesti prijavljena u 195 (3,82%) slučajeva. Evidentirane su **334 različite bolesti** i/ili stanja pacijenta, a najzastupljeniji su bili: **hipertenzija** (17; 8,72%), **dijabetes** (14; 7,18%), **epilepsija** (13; 6,67%), **alkoholizam** (12; 6,15%), **srčana insuficijencija** (10; 5,13%), **HIV infekcija** (10; 5,13%), **transplantovana jetra** (10; 5,13%), **hepatitis C** (8; 4,10%), **koronarna**

arterijska bolest (7; 3,59%), **hipotiroidizam** (7; 3,59%), **drugi virusni hepatitis** (7; 3,59%), **atrijalna fibrilacija** (6; 3,08%).

4.1.6 Istovremena upotreba više lekova i/ili biljnih dijetetskih suplemenata

U 2.724 (42,76%) slučajeva DIHF prijavljen je samo jedan lek, dok je u preostalih **3.646 (57,24%) slučajeva** broj prijavljenih lekova iznosio od **2 do 56**. U proseku, **broj suspektih lekova u jednom ICSR-u** kod oba pola je iznosio **1,5**. Kod pacijenata **muškog pola**, prosečan broj prijavljenih lekova (suspektih i konkomitantnih) po slučaju kretao se od **2,3** u grupi starih **20-29 godina** do **3,9** kod pacijenata starosti **50-59**. Sa druge strane, u slučajevima **ženskog pola**, prosečan broj prijavljenih lekova u jednom ICSR-u iznosio je od **2,3** u starosnoj grupi **10-19 godina** do **4,4** kod pacijentkinja starih **70-79 godina**.



Slika 20. Prosečan broj prijavljenih lekova u slučajevima hepatičke insuficijencije prema polu i uzrastu (N=4.731[†])

[†] - U 1.639 slučajeva nedostajao je podatak o polu i/ili uzrastu pacijenta.

Trideset BLiDS je označeno suspektim u **37 (0,58%) slučajeva**, 22 ženskog i 15 muškog pola, sa medijanom uzrasta od 40 godina (interkvartilni raspon od 31 do 63 godine). U većini slučajeva (30; 81,08%), uz suspektne biljne vrste, droge ili preparate prijavljeni su suspekti (22 ICSR) ili konkomitantni lekovi (8 ICSR). U 4 slučaja podaci o biljnom leku

nisu bili dokumentovani (*unspecified herbal medicine*). Najčešće su prijavljivane sledeće biljne vrste: *Cimicifuga racemosa* (4), *Piper methysticum* (4), *Cannabis sativa* (4) i *Hypericum perforatum* (3).

4.1.7 Zemlja porekla

Analizirani slučajevi DIHF prijavljeni su od strane 38 zemalja u periodu od 01.01.2000. do 31.12.2009. godine među kojima su najviše doprinele **SAD** sa 4.659 (73,1%) ICSR. Od evropskih zemalja, najveći broj prijavi DIHF dostavile su **Nemačka** (423; 6,6%), **Velika Britanija** (316; 5,0%) i **Francuska** (116; 1,8%) (Tabeli 12).

Tabela 12. Učešće pojedinih zemalja u prijavljivanju VigiBase™ hepatičke insuficijencije izazvane lekovima u periodu 01.01.2000-31.12.2009. godine (N= 38)

Zemlja	n (%)	Zemlja	n (%)
SAD	4659 (73,14)	Singapur	13 (0,20)
Nemačka	423 (6,64)	Finska	11 (0,17)
Velika Britanija	316 (4,96)	Južnoafrička Republika	11 (0,17)
Australija	161 (2,53)	Belgija	10 (0,16)
Kanada	159 (2,50)	Grčka	7 (0,11)
Francuska	116 (1,82)	Izrael	7 (0,11)
Španija	83 (1,30)	Malezija	6 (0,09)
Irska	61 (0,96)	Tajland	5 (0,08)
Holandija	58 (0,91)	Čile	4 (0,06)
Švajcarska	56 (0,88)	Kuba	3 (0,05)
Norveška	38 (0,60)	Mađarska	3 (0,05)
Italija	32 (0,50)	Urugvaj	3 (0,05)
Švedska	20 (0,31)	Litvanija	2 (0,03)
Austrija	19 (0,30)	Meksiko	2 (0,03)
Češka Republika	17 (0,27)	Maroko	2 (0,03)
Danska	15 (0,24)	Tunis	2 (0,03)
Portugal	15 (0,24)	Brazil	1 (0,02)
Japan	14 (0,22)	Kina	1 (0,02)
Novi Zeland	14 (0,22)	Šri Lanka	1 (0,02)

N – ukupan broj zemalja koje su prijavile VigiBase™ slučajeve hepatičke insuficijencije izazvane lekovima;
n – broj prijavi hepatičke insuficijencije izazvane lekovima poreklom iz date zemlje.

**BAZA SVETSKE ZDRAVSTVENE
ORGANIZACIJE *PRIJAVLJIVANJE LEKOVIMA
IZAZVANOG OŠTEĆENJA JETRE PRI
ISTOVREMENOJ PRIMENI ALKOHOLA***

4.2 Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje lekovima izazvanog oštećenja jetre pri istovremenoj primeni alkohola

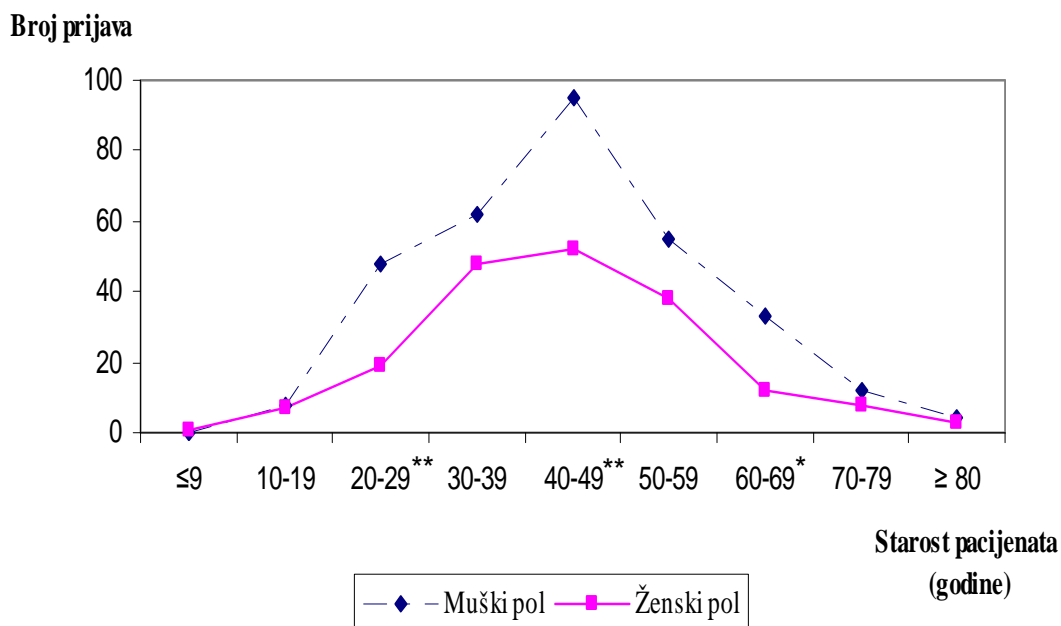
Do kraja 2011. godine u bazi SZO evidentirana su **602 slučaja Et-DILI** poreklom iz 19 zemalja. U slučajevima su analizirane karakteristike pacijenata (pol i uzrast), prijavljeni suspekti lekovi i biljne vrste, vrste hepatičkih reakcija i zemlja porekla.

4.2.1 Pacijenti: pol i uzrast

U 97 (16,11%) ICSR informacije o polu i/ili uzrastu su bile nepotpune, i to: u 2 slučaja je bio nepoznat pol, za 44 pacijenta muškog i 31 ženskog pola bio je nepoznat uzrast, dok su u 20 slučajeva nedostajali podaci o polu i uzrastu pacijenta.

Od ukupno 602 prijave Et-DILI, statistički značajno veći broj je bio zabeležen za **muški pol (361; 60,0%)** nego za ženski (219; 36,4%) ($p < 0.001$). Pacijenti su bili stari **od 5 do 90 godina** sa medijanom od **43 godine** i IQR 34-53 godina. U najvećem broju prijavljenih slučajeva pacijenti su bili starosti **40-49 godina** [95 (15,8%) muškaraca vs. 52 (8,6%) žena, $p < 0.001$]. Slika 21. ilustruje raspodelu prijave prema starosnim kategorijama i polu pacijenta. **Muški pol** je značajno preovladao u starosnim grupama **20-29, 40-49 i 60-69 godina**.

Većina pacijenata je bila mlađa od 55 godina (397; 65,95%). Nakon isključenja prijave sa nepoznatim godištem pacijenata, **udeo mladih od 55 godina iznosio je 78,30%**.



Slika 21. Prikaz slučajeva oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola prema uzrastu i polu pacijenta (N=505[†])

Binomial test; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

[†] U 97 slučajeva nedostajao je podatak o polu i/ili uzrastu.

4.2.2 Suspektne lekovi i biljne vrste

Identifikovano je **321** različitih suspektne lekova ili njihovih kombinacija u prijavljenim slučajevima Et-DILI.

Većina ICSR se odnosila na hepatotoksičnost **paracetamola** primenjenog u vidu monokomponentnog (33,06%) ili kombinovanih preparata (14,54%), a zatim slede **oksikodon** (10,63%), **diazepam** (4,32%), **alprazolam** (4,15%), **kokain** (4,15%) i **varfarin** (3,99%). Od 321 suspektne lekova ili njihovih kombinacija, za 28 je prijavljeno 10 ili više ICSR. Spisak suspektne lekova koji su najčešće prijavljivani u slučajevima Et-DILI dat je u Tabeli 13.

Tabela 13. Suspektne lekovi za koje je u kombinaciji sa etanolom bio najveći broj prijava oštećenja jetre u VigiBaseTM (N=321)

Lek	n (%)	Lek	n (%)
Paracetamol	199 (33,06)	Sertralin	14 (2,33)
Oksikodon	64 (10,63)	Difenhidramin	13 (2,16)
Paracetamol/hidrokodeon	28 (4,65)	Atorvastatin	12 (1,99)
Diazepam	26 (4,32)	Buspiron	12 (1,99)
Alprazolam	25 (4,15)	Hidrokodeon	12 (1,99)
Kokain	25 (4,15)	Paracetamol/oksikodon	12 (1,99)
Varfarin	24 (3,99)	Paroksetin	12 (1,99)
Morfin	23 (3,82)	Klonazepam	11 (1,83)
Acetilsalicilna kiselina	22 (3,65)	Kvetiapin	11 (1,83)
Derivat benzodiazepina	18 (2,99)	Temazepam	11 (1,83)
Kodein-fosfat/paracetamol	15 (2,49)	Klozapin	10 (1,66)
Ibuprofen	14 (2,33)	Metadon	10 (1,66)
Lorazepam	14 (2,33)	Naproksen	10 (1,66)
Lovastatin	14 (2,33)		

N – ukupan broj različitih suspektne lekova ili njihovih kombinacija u identifikovanim slučajevima oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola; n – broj prijave oštećenja jetra izazvanog istovremenom primenom datog leka i alkohola.

Od suspektne biljne vrste, u najvećem broju slučajeva Et-DILI zabeležena je *Cannabis sativa* sa 10 ICSR (1,66%).

4.2.3 Hepatotoksične reakcije

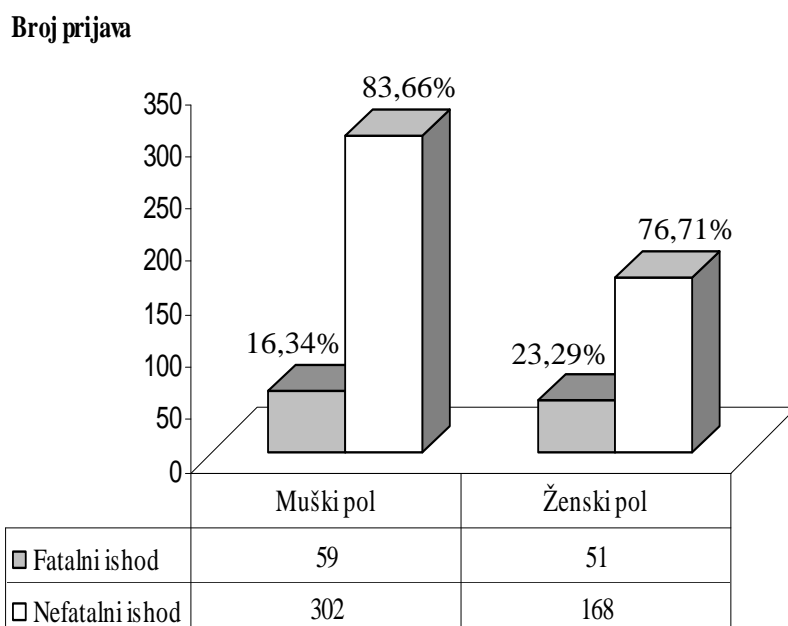
U 602 slučaja Et-DILI prijavljeno je **1.055 HR**. Od **64 PT**, najčešće su prijavljivane sledeće reakcije: **povećanje AST** (103; 17,11%), **hepatička insuficijencija** (100; 16,61%), **povećanje ALT** (96; 15,95%), **abnormalna hepatička funkcija** (63; 10,47%) i **abnormalni testovi hepatičke funkcije** (56; 9,30%) (Tabela 14).

Tabela 14. Najčešće prijavljivane hepatotoksične reakcije u slučajevima oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola (N=1.055)

Hepatička reakcija	n (%)	Hepatička reakcija	n (%)
Povišeni nivo aspartat aminotransferaze	103 (17,11)	Žutica	23 (3,82)
Hepatička insuficijencija	100 (16,61)	Hepatička nekroza	22 (3,65)
Povišeni nivo alanin aminotransferaze	96 (15,95)	Hepatomegalija	22 (3,65)
Abnormalna hepatička funkcija	63 (10,47)	Povišeni nivo alkalne fosfataze	20 (3,32)
Abnormalni testovi funkcije jetre	56 (9,30)	Hepatocelularno oštećenje	20 (3,32)
Hepatička steatoza	55 (9,14)	Snižen nivo protrombina	17 (2,82)
Povišena vrednost INR	46 (7,64)	Oštećenje jetre	15 (2,49)
Povišeni nivo bilirubina	40 (6,64)	Povišene transaminaze	15 (2,49)
Hepatička ciroza	38 (6,31)	Povišeni amonijak	14 (2,33)
Hepatitis	37 (6,15)	Hepatotoksičnost	13 (2,16)
Povišeni nivo gama-glutamilttransferaze	35 (5,81)	Akutna hepatička insuficijencija	12 (1,99)
Produženo protrombinsko vreme	32 (5,32)	Abnormalne vrednosti alanin aminotransferaze	12 (1,99)
Povišeni hepatički enzimi	28 (4,65)	Ascites	12 (1,99)

N – ukupan broj prijavljenih hepatičkih reakcija u slučajevima oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola; n - broj prijave date hepatičke reakcije u slučajevima oštećenja jetra izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola.

Fatalan ishod je zabeležen u **110 (18,27%) ICSR**. Udeo smrtnih slučajeva je bio veći kod pacijenata ženskog (51/219; 23,29%) u odnosu na pacijente muškog pola (59/361; 16,34%) ($p < 0,05$) (Slika 22).



Slika 22. Broj slučajeva fatalnog oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola prema polu pacijenata (N=580[†])

Chi-square test: $p < 0,05$

[†] U 22 slučaja nedostajao je podatak o polu.

4.2.4 Zemlja porekla

Identifikovani slučajevi Et-DILI prijavljeni su iz **19 zemalja**. Najveći broj ICSR dostavile su **SAD** (468; 77,74%), **Australija** (53; 8,80%) i **Nemačka** (31; 5,15%). Prikaz zemalja porekla analiziranih slučajeva Et-DILI dat je u Tabeli 15.

Tabela 15. Zemlje porekla prijavljenih slučajeva oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola identifikovanih u VigiBase™ (N= 19)

Zemlja	n (%)	Zemlja	n (%)
SAD	468 (77,74)	Francuska	2 (0,33)
Australija	53 (8,80)	Švedska	2 (0,33)
Nemačka	31 (5,15)	Češka	1 (0,17)
Kanada	12 (1,99)	Finska	1 (0,17)
Velika Britanija	7 (1,16)	Grčka	1 (0,17)
Irska	6 (1,00)	Japan	1 (0,17)
Norveška	6 (1,00)	Holandija	1 (0,17)
Austrija	3 (0,50)	Španija	1 (0,17)
Švajcarska	3 (0,50)	Tajland	1 (0,17)
Danska	2 (0,33)		

N – ukupan broj zemalja koje su prijavile VigiBase™ slučajeve oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola; n – broj prijave oštećenja jetre izazvanog istovremenom primenom lekova i alkohola poreklom iz date zemlje.

**BAZA SVETSKE ZDRAVSTVENE
ORGANIZACIJE *PRIJAVLJIVANJE*
HEPATOTOKSIČNOSTI BILJNIH LEKOVA I
*DIJETETSKIH SUPLEMENATA***

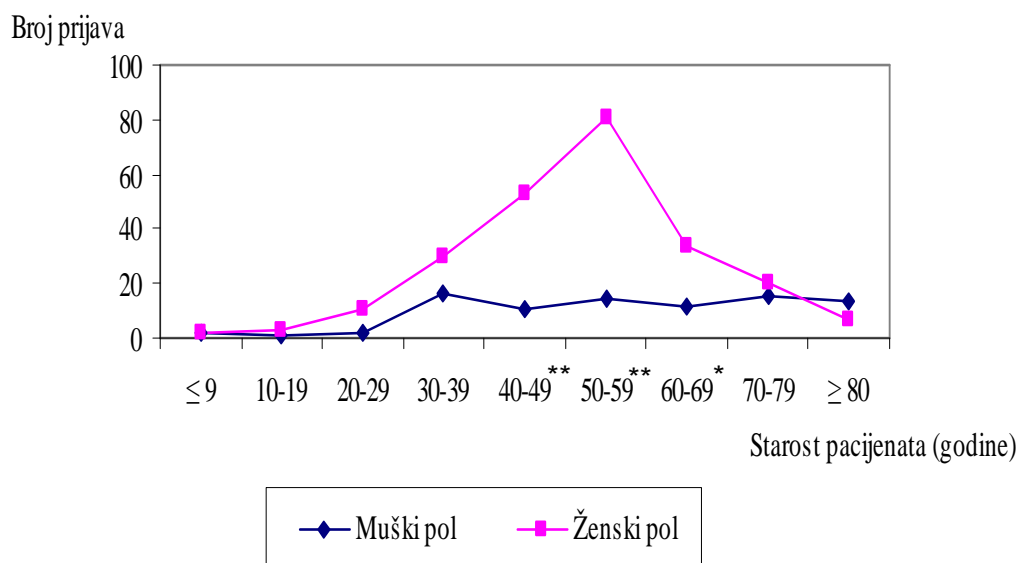
4.3 Baza Svetske zdravstvene organizacije – prijavljivanje hepatotoksičnosti biljnih lekova i dijetetskih suplemenata

U *VigiBase*TM je identifikovano **369 slučajeva HH** prijavljenih tokom perioda od 32 godine (1979-2011. godine), što je predstavljalo 7,17% svih ICSR prijavljenih za biljne vrste, droge ili preparate. U slučajevima su analizirane karakteristike pacijenata (pol i uzrast), prijavljene suspektne biljne vrste, vrste hepatobilijarnih reakcija, upotreba alkohola, osnovne bolesti, istovremena upotreba više biljnih dijetetskih suplemenata i/ili lekova i zemlja porekla.

4.3.1 Pacijenti: pol i uzrast

Ustanovljeno je da su informacije o polu i/ili uzrastu su bile nepotpune u 42 (11,38%) ICSR, i to: pol pacijenta je bio nepoznat u 5 (1,35%) slučajeva, kod ukupno 27 (7,32%) pacijenata bio je nepoznat uzrast (10 pacijenata muškog i 17 ženskog pola), dok su u 10 (2,71%) slučajeva nedostajali podaci o polu i uzrastu pacijenta.

Od ukupnog 369 prijavi HH, statistički značajno veći broj je bio zabeležen za **ženski pol (258; 69,92%)** nego za muški (96; 26,01%) ($p < 0.001$). Pacijenti su bili stari **od 4 meseca do 88 godina** sa medijanom uzrasta od **52,5 godine** i IQR 42,2-64,0 godina. Najveći broj prijavi je bio za pacijente starosti **50-59 godina** (25,75%; 95: Ž-81 vs. M-14; $p < 0.001$). Slika 23. daje prikaz prijavi HH prema polu i uzrastu pacijenata. **Ženski pol** je značajno dominirao u grupama starosti 40-49, 50-59 i 60-69 godina.



Slika 23. Učestalost prijavljivanja hepatotoksičnosti biljaka prema uzrastu i polu pacijenta (N=369[†])

Binomial test; * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$

[†] U preostala 42 slučaja nedostajao je podatak o polu i/ili uzrastu.

4.3.2 Suspektne biljne vrste

U slučajevima hepatobilijarnih poremećaja identifikovane su **83 suspektne biljne vrste ili njihove kombinacije** (Tabela 16). U 6 ICSR biljna vrsta nije navedena, već su kao suspektne agensi prijavljeni biljni polen (4), biljni ekstrat (1) i ekstrakt biljnog polena (1).

Tabela 16. Prijavljene suspektne biljne vrste u slučajevima hepatotoksičnosti (N=83)

Biljne vrste	n (%)	Biljne vrste	n (%)
<i>Cimicifuga racemosa</i>	56 (15,18)	<i>Rosmarinus officinalis</i>	2 (0,54)
<i>Chelidonium majus</i>	49 (13,28)	<i>Achillea millefolium</i>	1 (0,27)
<i>Hypericum perforatum</i> *	29 (7,86)	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	1 (0,27)
<i>Piper methysticum</i>	29 (7,86)	<i>Artemisia absinthium</i>	1 (0,27)
<i>Ginkgo biloba</i>	24 (6,50)	<i>Boswellia sacra</i>	1 (0,27)
<i>Serenoa repens</i> *	16 (4,34)	<i>Cannabis sativa</i> *	1 (0,27)
<i>Vitis vinifera</i>	15 (4,07)	<i>Carica papaya</i>	1 (0,27)
<i>Harpagophytum procumbens</i>	14 (3,79)	<i>Carthamus tinctorius</i>	1 (0,27)
<i>Cynara cardunculus</i>	7 (1,90)	<i>Citrus aurantium</i>	1 (0,27)
<i>Equisetum arvense</i> *	7 (1,90)	<i>Coix lacryma-jobi</i>	1 (0,27)
<i>Oenothera biennis</i>	7 (1,90)	<i>Cupressus sempervirens/Aesculus hippocastanum/Capsella bursa-pastoris</i> *	1 (0,27)
<i>Prunus Africana</i>	7 (1,90)	<i>Cyamopsis tetragonoloba</i>	1 (0,27)
<i>Aloe vera</i> *	6 (1,63)	<i>Cyperus rotundus</i>	1 (0,27)
<i>Camellia sinensis</i>	6 (1,63)	<i>Elaeis guineensis</i>	1 (0,27)
<i>Fucus vesiculosus</i>	6 (1,63)	<i>Equisetum arvense/Pulsatilla pratensis/Populus tremuloides/Chimaphila umbellata</i> *	1 (0,27)
<i>Spirulina spp.</i> *	6 (1,63)	<i>Eucalyptus globulus</i>	1 (0,27)
<i>Valeriana officinalis</i> *	6 (1,63)	<i>Filipendula ulmaria</i>	1 (0,27)
<i>Aesculus hippocastanum</i> *	5 (1,36)	<i>Forsythia suspensa</i>	1 (0,27)
<i>Allium sativum</i>	5 (1,36)	<i>Fumaria officinalis</i>	1 (0,27)
<i>Echinacea purpurea</i>	5 (1,36)	<i>Hedera helix</i>	1 (0,27)
<i>Scutellaria lateriflora</i> *	5 (1,36)	<i>Hoodia gordonii</i>	1 (0,27)

Biljne vrste	n (%)	Biljne vrste	n (%)
<i>Viscum album</i> *	5 (1,36)	<i>Hydrastis canadensis</i>	1 (0,27)
<i>Angelica sinensis</i>	4 (1,08)	<i>Illicium verum</i>	1 (0,27)
<i>Chelidonium majus/Taraxacum officinale/Artemisia absinthium</i>	4 (1,08)	<i>Juniperus communis</i>	1 (0,27)
<i>Hintonia latiflora</i> *	4 (1,08)	<i>Magnolia officinalis</i>	1 (0,27)
<i>Taraxacum officinale</i>	4 (1,08)	<i>Matricaria recutita</i>	1 (0,27)
<i>Atropa belladonna</i>	3 (0,81)	<i>Melaleuca viridiflora</i>	1 (0,27)
<i>Glycine max</i>	3 (0,81)	<i>Mentha x piperita oil/Camellia sinensis/Zingiber officinale/Anethum graveolens/Capsicum annum extract</i>	1 (0,27)
<i>Paeonia lactiflora</i>	3 (0,81)	<i>Petasites hybridus/Valeriana officinalis/Passiflora incarnata/Melissa officinalis extract</i>	1 (0,27)
<i>Withania somnifera</i>	3 (0,81)	<i>Prunus persica</i>	1 (0,27)
<i>Centella asiatica</i> *	2 (0,54)	<i>Rubia peregrina</i>	1 (0,27)
<i>Chelidonium majus/Curcuma longa</i>	2 (0,54)	<i>Schisandra chinensis</i>	1 (0,27)
<i>Elymus repens</i>	2 (0,54)	<i>Syzygium aromaticum</i>	1 (0,27)
<i>Fallopia multiflora</i>	2 (0,54)	<i>Tanacetum parthenium</i>	1 (0,27)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	2 (0,54)	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	1 (0,27)
<i>Linum usitatissimum</i>	2 (0,54)	<i>Triticum aestivum</i>	1 (0,27)
<i>Morinda citrifolia</i> *	2 (0,54)	<i>Ulmus rubra</i>	1 (0,27)
<i>Panax ginseng</i>	2 (0,54)	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	1 (0,27)
<i>Peumus boldus</i> *	2 (0,54)	<i>Vaccinium myrtillus</i>	1 (0,27)
<i>Rosa canina</i>	2 (0,54)		

N – ukupan broj suspektnih biljnih vrsta; n – broj prijava hepatotoksičnosti za datu biljnu vrstu.

Za biljne vrste čiji je naziv prikazan **zadebljanim slovima** hepatotoksičnost je neočekivana.

* - opisani su pojedinačni slučajevi hepatotoksičnosti.

4.3.3 Hepatobilijarni poremećaji

U 369 slučajeva HH zabeleženo je **578 NR sa 36 PT iz SOC-a Hepatobilijarni poremećaji**. Svi prijavljeni PT su prikazani u Tabeli 17.

Tabela 17. Hepatobilijarni poremećaji prijavljeni u slučajevima HH (N=578)

Hepatobilijarni poremećaj	n (%)	Hepatobilijarni poremećaj	n (%)
Hepatitis	138 (37,40)	Hepatosplenomegalija	4 (1,08)
Žutica	112 (30,35)	Holelitijaza	3 (0,81)
Holestatski hepatitis	45 (12,20)	Hepatički bol	3 (0,81)
Abnormalna hepatička funkcija	43 (11,65)	Aktivni hronični hepatitis	3 (0,81)
Hepatoćelularno oštećenje	41 (11,11)	Hepatotoksičnost	3 (0,81)
Hepatička insuficijencija	31 (8,40)	Poremećaj jetre	3 (0,81)
Hiperbilirubinemija	29 (7,86)	Holecistitis	2 (0,54)
Akutni hepatitis	14 (3,79)	Hepatomegalija	2 (0,54)
Toksični hepatitis	14 (3,79)	<i>Budd-Chiari</i> sindrom	1 (0,27)
Oštećenje jetre	14 (3,79)	Poremećaj žučne keste	1 (0,27)
Bilijarne kolike	12 (3,25)	Granulomatozna bolest jetre	1 (0,27)
Akutna hepatička insuficijencija	11 (2,98)	Hepatička cista	1 (0,27)
Hepatička nekroza	8 (2,17)	Hepatička fibroza	1 (0,27)
Holestaza	7 (1,90)	Eozinofilna infiltracija jetre	1 (0,27)
Hepatička ciroza	7 (1,90)	Fulminantni hepatitis	1 (0,27)
Hepatička steatoza	7 (1,90)	Povećane transaminaze	1 (0,27)
Autoimuni hepatitis	6 (1,63)	Hepatoćelularna žutica	1 (0,27)
Holestatska žutica	6 (1,63)	Venokluzivna bolest jetre	1 (0,27)

Fatalni ishod je evidentiran u **12 (3,25%) slučajeva** (3 muškog i 8 ženskog pola; u jednom slučaju pol pacijenta nije bio prijavljen).

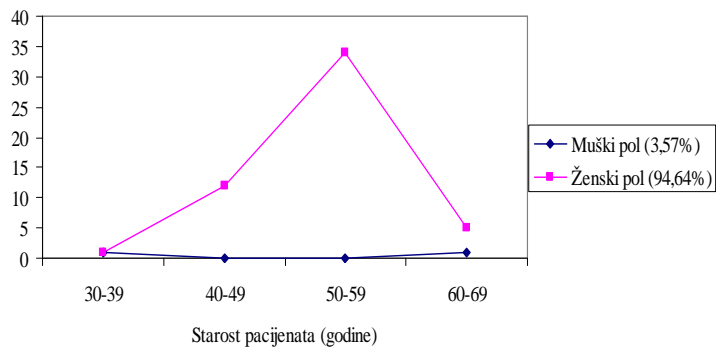
Uporedni prikaz karakteristika slučajeva hepatotoksičnosti za 5 biljnih vrsta sa najvećim brojem prijavi u *VigiBase*TM dat je u Tabeli 18, a njihova raspodela prema polu i uzrastu pacijenata predstavljena je na Slici 24.

Tabela 18. Karakteristike slučajeva hepatotoksičnosti biljnih vrsta sa najvećim brojem prijava u VigiBaseTM

Biljna vrsta N (%)	Hepatobilijarne reakcije [n (%)]	Pol [n (%)]		Starost pacijenata (godine): opseg; medijana
		M	Ž	
<i>Cimicifuga racemosa</i> 56 (15,18)	hepatitis - 22 (39,29); žutica - 14 (25,00); hepatička insuficijencija - 9 (16,07); abnormalna hepatička funkcija - 8 (14,29); hepatocelularno oštećenje - 6 (10,71).	2 (3,57)	53 (94,64)	36-76; 52,5
<i>Chelidonium majus</i> 49 (13,28)	hepatitis - 23 (46,94); žutica - 20 (40,82); hiperbilirubinemija - 11 (22,45); holestatski hepatitis - 10 (20,41); hepatocelularno oštećenje - 5 (10,20).	12 (26,53)	35 (71,43)	22-88; 52,0
<i>Hypericum perforatum</i> 29 (7,86)	hepatitis - 7 (24,14); abnormalna hepatička funkcija - 5 (17,24); hepatička insuficijencija - 4 (13,79); hepatocelularno oštećenje - 4 (13,79); žutica - 3 (10,34).	6 (20,69)	23 (79,31)	27-77; 52,0
<i>Piper methysticum</i> 29 (7,86)	hepatitis - 11 (37,93); žutica - 10 (34,48); hepatocelularno oštećenje - 7 (24,14); hepatička insuficijencija - 6 (20,69); hiperbilirubinemija - 4 (13,79).	6 (20,69)	23 (79,31)	22-81; 39,0
<i>Ginkgo biloba</i> 24 (6,50)	žutica - 9 (37,50); hepatocelularno oštećenje - 6 (25,00); hepatitis - 5 (20,83); akutna hepatička insuficijencija - 3 (12,50); hepatička insuficijencija - 3 (12,50); abnormalna hepatička funkcija - 3 (12,50).	9 (37,50)	10 (41,67)	48-83; 61,5

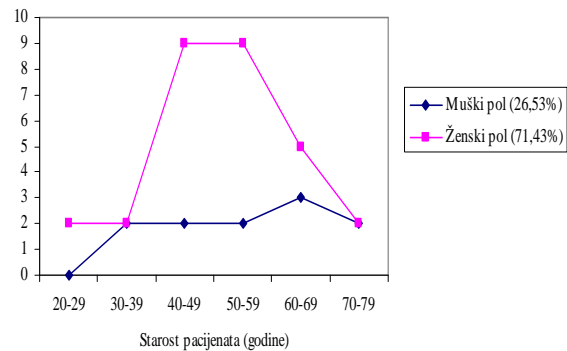
N – ukupan broj slučajeva hepatobilijarnih reakcija prijavljenih za datu biljnu vrstu; n – broj prijavljenih slučajeva određene hepatobilijarne reakcije prijavljenih za datu biljnu vrstu; M – muški pol; Ž – ženski pol.

Broj prijava



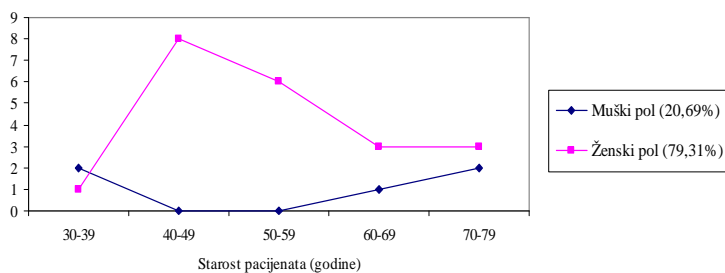
Cimicifuga racemosa (N=55)

Broj prijava



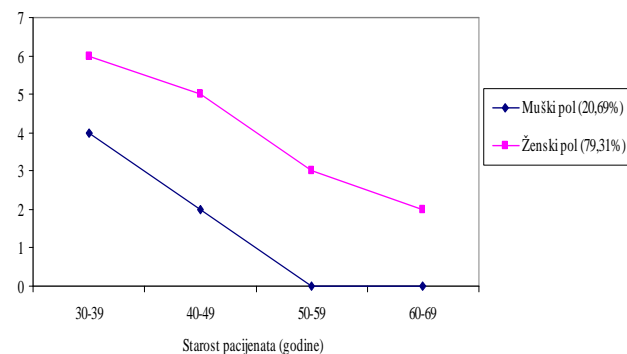
Chelidonium majus (N=42)

Broj prijava



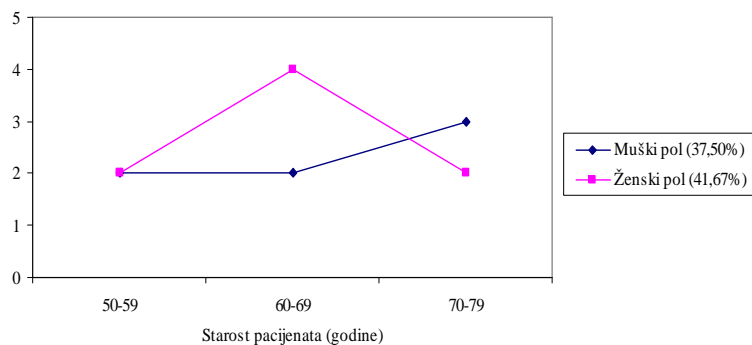
Hypericum perforatum (N=29)

Broj prijava



Piper methysticum (N=29)

Broj prijava



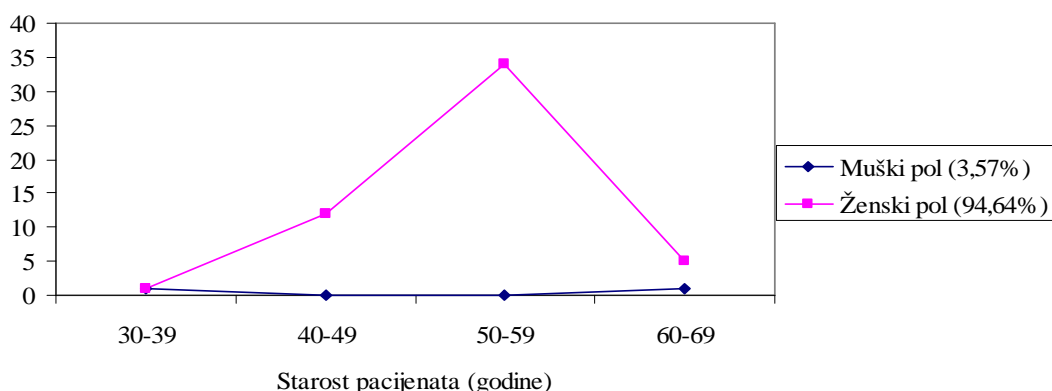
Ginkgo biloba (N=24)

Slika 24. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva najčešće prijavljivanih biljnih vrsta prema polu i uzrastu pacijenata

4.3.3.1 *Cimicifuga racemosa*

U *VigiBase*TM najveći broj prijava hepatobilijarnih reakcija bio je za biljnu vrstu *Cimicifuga racemosa* (56 ICSR, 85 NR, 21 PT). Broj prijava je bio statistički značajno veći za ženski pol (Ž-53 vs. M-2; $p < 0,001$), a najveći broj pacijenata je bio starosti 50-59 godina (35; 65,20%) (Slika 25). Najčešće prijavljivane HR bile su: hepatitis (22; 32,29%), žutica (14; 25,00%) i hepatička insuficijencija (9; 16,07%) (Tabela 19).

Broj prijava



Slika 25. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva suspektne biljne vrste *Cimicifuga racemosa* prema polu i uzrastu (N=55[†])

† - Pol pacijenta nije bio prijavljen u jednom slučaju uzrasta 55 godina.

Tabela 19. Hepatobilijarne reakcije prijavljene za *Cimicifuga racemosa* (N=85)

Hepatobilijarna reakcija	n (%)	Hepatobilijarna reakcija	n (%)
Hepatitis	22 (39,29)	Holelitijaza	1 (1,79)
Žutica	14 (25,00)	Hepatička ciroza	1 (1,79)
Hepatička insuficijencija	9 (16,07)	Hepatički bol	1 (1,79)
Abnormalna hepatička funkcija	8 (14,29)	Holestatski hepatitis	1 (1,79)
Hepatocelularno oštećenje	6 (10,71)	Aktivni hronični hepatitis	1 (1,79)
Oštećenje jetre	5 (8,93)	Hepatomegalija	1 (1,79)
Autoimuni hepatitis	4 (7,14)	Hepatotoksičnost	1 (1,79)
Holestaza	2 (3,57)	Hiperbilirubinemija	1 (1,79)
Hepatička steatoza	2 (3,57)	Holestatska žutica	1 (1,79)
Akutni hepatitis	2 (3,57)	Poremećaj jetre	1 (1,79)
Akutna hepatička insuficijencija	1 (1,79)		

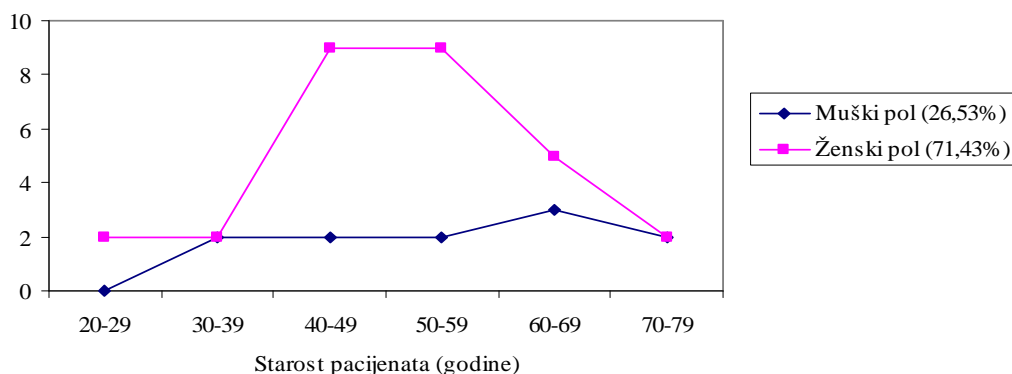
N – ukupan broj prijavljenih hepatobilijarnih reakcija za biljnu vrstu *Cimicifuga racemosa*;

n - broj prijava određene hepatobilijarne reakcije na *Cimicifuga racemosa*.

4.3.3.2 *Chelidonium majus*

Za biljnu vrstu *Chelidonium majus* prijavljeno je 49 ICSR sa 80 hepatobilijarnih NR i 14 PT. Broj prijava je bio statistički značajno veći za ženski pol (Ž-35 vs. M-12; $p < 0,05$), a najveći broj pacijenata je bio starosti 40-49 (11; 22,45%) i 50-59 godina (11; 22,45%) (Slika 26). Najčešće prijavljivane HR bile su: hepatitis (23; 46,94%), žutica (20; 40,82%) i hiperbilirubinemija (11; 22,45%) (Tabela 20).

Broj prijava



Slika 26. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva suspektne biljne vrste *Chelidonium majus* prema polu i uzrastu (N=42[†])

† - Uzrast pacijenta nije bio prijavljen u jednom slučaju muškog i 5 slučajeva ženskog pola, dok u jednom slučaju nisu postojali podaci o polu i uzrastu.

Tabela 20. Hepatobilijarne reakcije prijavljene za *Chelidonium majus* (N=80)

Hepatobilijarna reakcija	n (%)	Hepatobilijarna reakcija	n (%)
Hepatitis	23 (46,94)	Holelitijaza	1 (2,04)
Žutica	20 (40,82)	Hepatička insuficijencija	1 (2,04)
Hiperbilirubinemija	11 (22,45)	Abnormalna hepatička funkcija	1 (2,04)
Holestatski hepatitis	10 (20,41)	Hepatička nekroza	1 (2,04)
Hepatocelularno oštećenje	5 (10,20)	Aktivni hronični hepatitis	1 (2,04)
Toksični hepatitis	3 (6,12)	Hepatosplenomegalija	1 (2,04)
Holecistitis	1 (2,04)	Oštećenje jetre	1 (2,04)

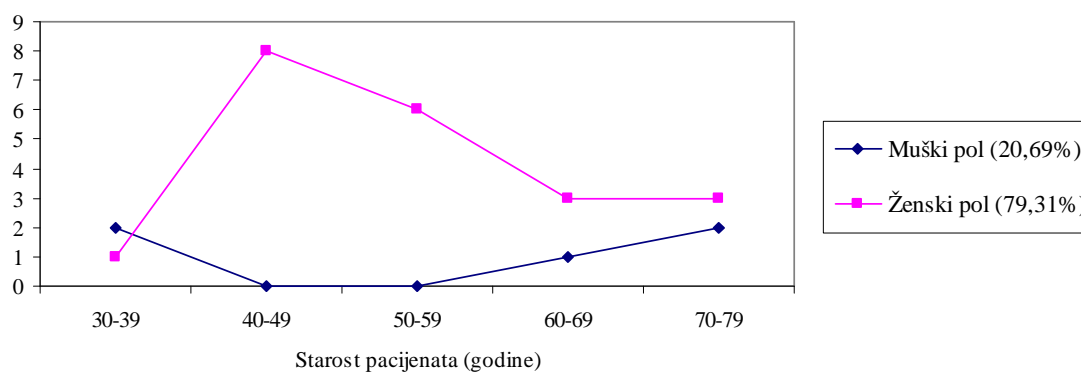
N – ukupan broj prijavljenih hepatobilijarnih reakcija za biljnu vrstu *Chelidonium majus*;

n - broj prijava određene hepatobilijarne reakcije na *Chelidonium majus*.

4.3.3.3 *Hypericum perforatum*

Za biljnu vrstu *Hypericum perforatum* prijavljeno je 29 ICSR sa 36 hepatobilijarnih NR i 15 PT. Broj prijava je bio statistički značajno veći za ženski pol (Ž-23 vs. M-6; $p < 0,01$), a najveći broj pacijenata je bio starosti 40-49 (8; 27,59%) (Slika 27). Najčešće prijavljivane HR bile su: hepatitis (7; 24,14%), abnormalna hepatička funkcija (5; 17,24%), hepatička insuficijencija (4; 13,79%) i hepatocelularno oštećenje (4; 13,79%) (Tabela 21).

Broj prijava



Slika 27. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva suspektne biljne vrste *Hypericum perforatum* prema polu i uzrastu (N=27[†])

† - Uzrast pacijenta nije bio prijavljen u jednom slučaju muškog i jednom slučaju ženskog pola.

Tabela 21. Hepatobilijarne reakcije prijavljene za *Hypericum perforatum* (N=36)

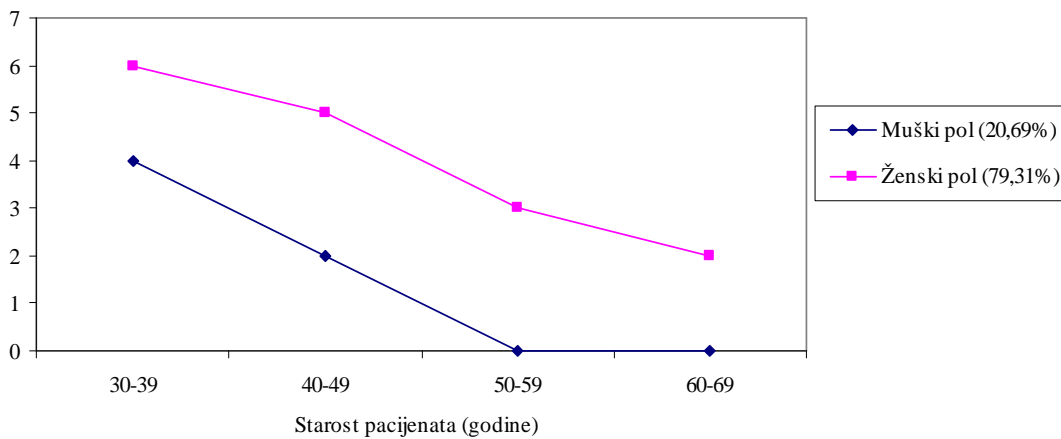
Hepatobilijarna reakcija	n (%)	Hepatobilijarna reakcija	n (%)
Hepatitis	7 (24,14)	Akutna hepatička insuficijencija	1 (3,45)
Abnormalna hepatička funkcija	5 (17,24)	Autoimuni hepatitis	1 (3,45)
Hepatička insuficijencija	4 (13,79)	Bilijarne kolike	1 (3,45)
Hepatocelularno oštećenje	4 (13,79)	Hepatički bol	1 (3,45)
Žutica	3 (10,34)	Akutni hepatitis	1 (3,45)
Hepatička steatoza	2 (6,90)	Hepatosplenomegalija	1 (3,45)
Hepatotoksičnost	2 (6,90)	Oštećenje jetre	1 (3,45)
Hiperbilirubinemija	2 (6,90)		

N – ukupan broj prijavljenih hepatobilijarnih reakcija za biljnu vrstu *Hypericum perforatum*;
n - broj prijava određene hepatobilijarne reakcije na *Hypericum perforatum*.

4.3.3.4 *Piper methysticum* (kava)

Za biljnu vrstu *Piper methysticum* (kava) prijavljeno je 29 ICSR sa 46 hepatobilijarnih NR i 10 PT. Broj prijava je bio statistički značajno veći za ženski pol (Ž-23 vs. M-6; $p < 0,01$), a najveći broj pacijenata je bio starosti 30-39 (10; 34,48%) (Slika 28). Najčešće prijavljivane HR bile su: hepatitis (11; 37,93%), žutica (10; 34,48%) i hepatocelularno oštećenje (7; 24,14%) (Tabela 22).

Broj prijava



Slika 28. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva suspektne biljne vrste *Piper methysticum* prema polu i uzrastu (N=27[†])

† - Uzrast pacijenta nije bio prijavljen u 2 slučaja ženskog pola.

Tabela 22. Hepatobilijarne reakcije prijavljene za *Piper methysticum* (N=46)

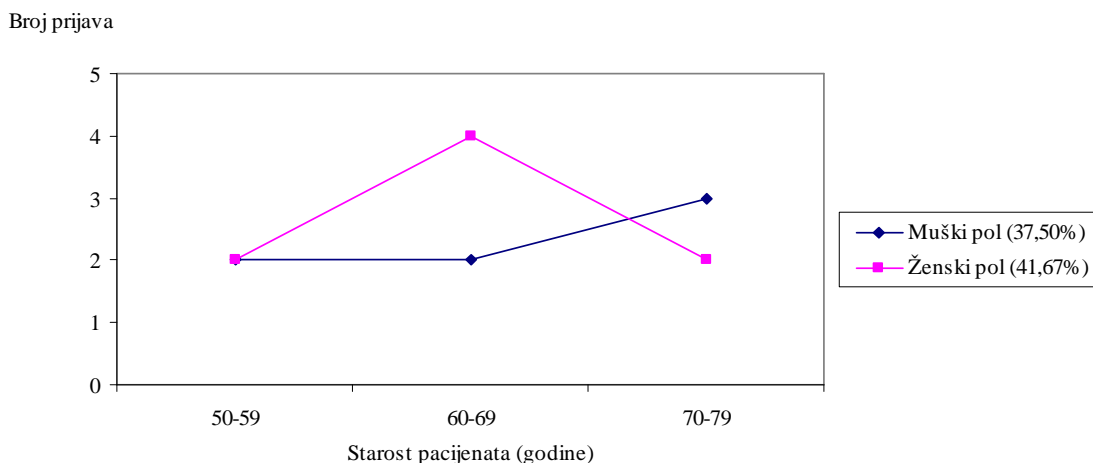
Hepatobilijarna reakcija	n (%)	Hepatobilijarna reakcija	n (%)
Hepatitis	11 (37,93)	Hepatička ciroza	3 (10,34)
Žutica	10 (34,48)	Hepatička nekroza	2 (6,90)
Hepatocelularno oštećenje	7 (24,14)	Akutna hepatička insuficijencija	1 (3,45)
Hepatička insuficijencija	6 (20,69)	Abnormalna hepatička funkcija	1 (3,45)
Hiperbilirubinemija	4 (13,79)	Holestatski hepatitis	1 (3,45)

N – ukupan broj prijavljenih hepatobilijarnih reakcija za biljnu vrstu *Piper methysticum*;

n - broj prijava određene hepatobilijarne reakcije na *Piper methysticum*.

4.3.3.5 *Ginkgo biloba*

Za biljnu vrstu *Ginkgo biloba* prijavljena su 24 ICSR sa 41 hepatobilijarnom NR i 17 PT. Nije bilo razlika u zastupljenosti polova (Ž-10 vs. M-9), a najveći broj pacijenata je bio starosti 60-69 (6; 25,00%) (Slika 29). Najčešće prijavljivane HR bile su: žutica (9; 37,50%), hepatocelularno oštećenje (6; 25,00%) i hepatitis (5; 20,83%) (Tabela 23).



Slika 29. Raspodela hepatotoksičnih slučajeva suspektne biljne vrste *Ginkgo biloba* prema polu i uzrastu (N=18[†])

† - Uzrast pacijenta nije bio prijavljen u jednom slučaju muškog pola, dok podaci o polu i uzrastu nedostaju u 5 slučajeva.

Tabela 23. Hepatobilijarne reakcije prijavljene za *Ginkgo biloba* (N=41)

Hepatobilijarna reakcija	n (%)	Hepatobilijarna reakcija	n (%)
Žutica	9 (37,50)	Poremećaj žučne kese	1 (3,17)
Hepatocelularno oštećenje	6 (25,00)	Hepatička cista	1 (3,17)
Hepatitis	5 (20,83)	Hepatička nekroza	1 (3,17)
Akutna hepatička insuficijencija	3 (12,50)	Akutni hepatitis	1 (3,17)
Hepatička insuficijencija	3 (12,50)	Holestatski hepatitis	1 (3,17)
Abnormalna hepatička funkcija	3 (12,50)	Toksični hepatitis	1 (3,17)
Hiperbilirubinemija	2 (8,33)	Holestatska žutica	1 (3,17)
Holecistitis	1 (3,17)	Oštećenje jetre	1 (3,17)
Holestaza	1 (3,17)		

N – ukupan broj prijavljenih hepatobilijarnih reakcija za biljnu vrstu *Ginkgo biloba*;

n - broj prijava određene hepatobilijarne reakcije na *Ginkgo biloba*.

4.3.4 Upotreba alkohola

Upotreba alkohola je evidentirana u **4 (1,08%) slučaja** HH prijavljena *VigiBase*TM. Samo u jednoj prijavi alkohol je bio označen kao suspektan agens, i to u kombinaciji sa biljnom vrstom *Echinacea purpurea* kod 62-godišnjeg muškarca kod koga je nastao akutni hepatitis.

4.3.5 Osnovne bolesti pacijenta

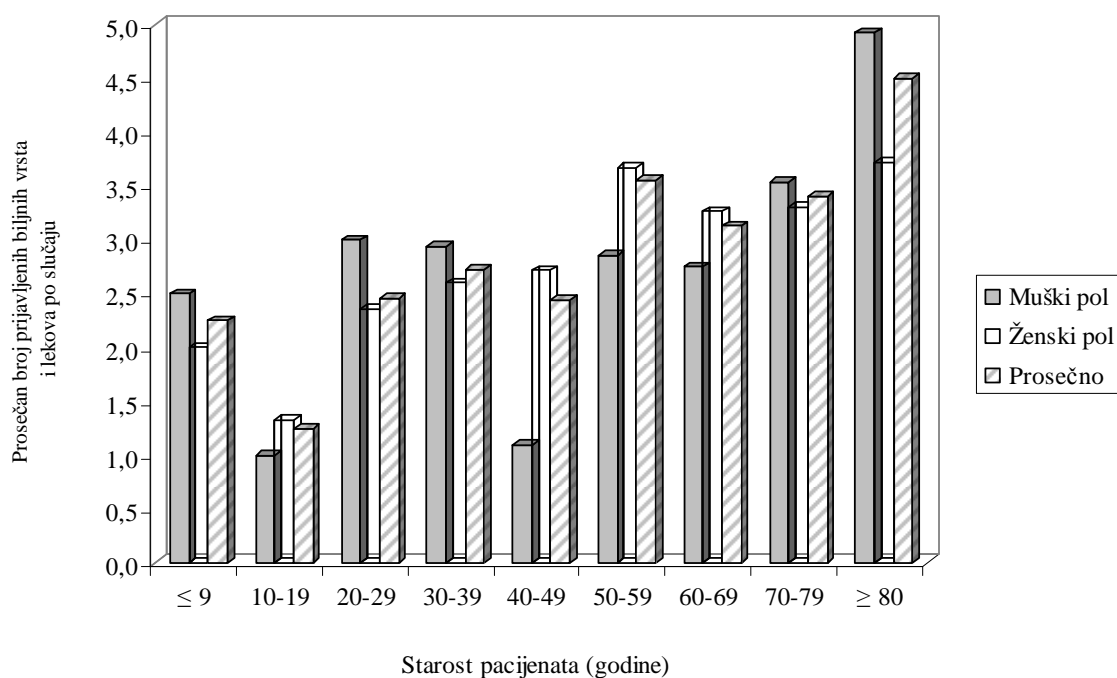
Pregledom identifikovanih slučajeva HH u *VigiBase*TM, ustanovljeno je da je istorija bolesti prijavljena u 37 (10,03%) slučajeva. Evidentirane su **82 različite bolesti** i/ili stanja pacijenta, a najzastupljenije su bile: **hipertenzija** (7), **alkoholizam** (4), **holecistektomija** (2), **hemangiom** (2), **menopauza** (2) i **renalne kolike** (2).

4.3.6 Istovremena upotreba više biljnih dijetetskih suplemenata i/ili lekova

U 142 (38,48%) ICSR prijavljena je samo jedna biljna vrsta, dok se u preostalim **227 (61,52%) slučajeva** ukupan **broj prijavljenih biljnih vrsta i lekova** kretao **od 2 do 48**, prosečno **3,17** po pacijentu. Po jednom ICSR-u prijavljeno je **prosečno 1,34 suspektnih biljnih vrsta i 0,90 suspektnih lekova**. Kod pacijenata **muškog pola**, prosečan broj prijavljenih biljnih vrsta i lekova (suspektnih i konkomitantnih) po slučaju iznosio je **od 1,00** kod pacijenata starih **10-19 godina** do **4,92** kod starih **≥ 80 godina**. Sa druge strane, u slučajevima ženskog pola, prosečan broj prijavljenih biljnih vrsta i lekova (suspektnih i konkomitantnih) kretao se od **1,33** u grupi **10-19 godina** do **3,71** kod pacijentkinja starih **≥ 80 godina** (Slika 30).

4.3.7 Zemlja porekla

Analizirani slučajevi HH su prijavljeni od strane **22 zemlje**, među kojima je najveći doprinos dala **Nemačka** sa 124 (33,60%) ICSR. Prikaz zemalja porekla analiziranih slučajeva HH dat je u Tabeli 24.



Slika 30. Prosečan broj prijavljenih biljnih vrsta i lekova u slučaju hepatotoksičnosti prema polu i uzrastu (N=327[†])

† - Podaci o polu i/ili uzrastu pacijenta nedostajali su u 42 slučaja.

Tabela 24. Zemlje porekla prijavljenih slučajeva hepatotoksičnosti biljaka identifikovanih u VigiBase™ (N=22)

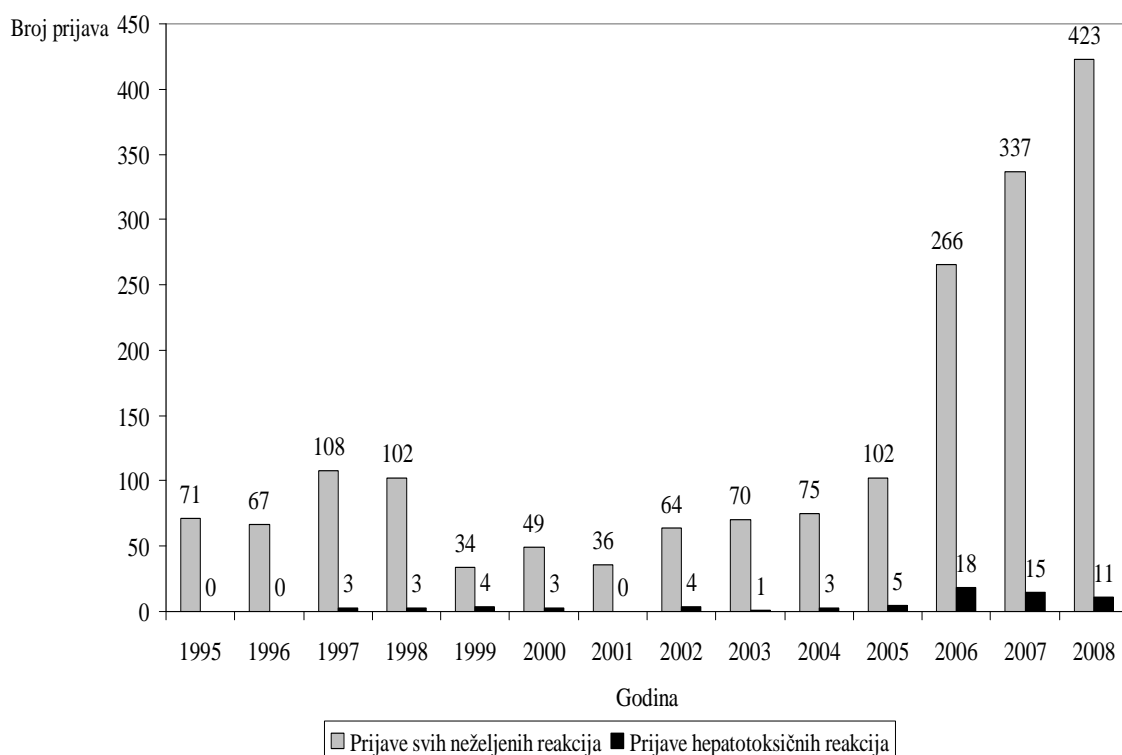
Zemlja	n (%)	Zemlja	n (%)
Nemačka	124 (33,60)	Japan	2 (0,54)
Velika Britanija	52 (14,09)	Republika Koreja	2 (0,54)
Francuska	45 (12,20)	Norveška	2 (0,54)
Australija	31 (8,40)	Poljska	2 (0,54)
SAD	31 (8,40)	Austrija	1 (0,27)
Švajcarska	21 (5,69)	Belgija	1 (0,27)
Španija	18 (4,88)	Brazil	1 (0,27)
Švedska	13 (3,52)	Finska	1 (0,27)
Kanada	10 (2,71)	Grčka	1 (0,27)
Holandija	6 (1,63)	Maroko	1 (0,27)
Irska	3 (0,81)	Novi Zeland	1 (0,27)

N – ukupan broj zemalja iz kojih su prijavljeni slučajevi hepatotoksičnosti biljaka VigiBase™; n – broj prijave hepatotoksičnosti biljaka poreklom iz određene zemlje.

**BAZA NACIONALNOG CENTRA ZA
FARMAKOVIGILANCU**

4.4 Baza Nacionalnog centra za farmakovigilancu – prijavljivanje hepatotoksičnosti u Srbiji

U vreme sprovođenja istraživanja baza NCF-a je raspolagala sa **1.804 slučajeva NR** prijavljenih u periodu od 1995. do 2008. godine. Pretraživanjem je identifikovano **70 (3,9%) individualnih slučajeva hepatobilijarnih poremećaja** za koje je uzročno-posledična veza sa primenom leka procenjena bar mogućom. Na Slici 31. prikazan je broj prijavi svih NR i posebno HR u Srbiji u periodu od 01.01.1995. do 31.12.2008. godine.



Slika 31. Broj svih prijavi neželjenih reakcija i prijavi hepatotoksičnih reakcija u Srbiji u periodu 1995-2008. godine

4.4.1 Suspektni lekovi/grupe lekova i biljni dijetetski suplementi

Na teritoriji Srbije prijavljena su ukupno **82 leka** sa sumnjom da su izazvali HR: u 61 slučaju prijavljen je samo jedan suspektan lek, dok je u 6 slučajeva prijavljeno po 2 suspektna leka i u 3 slučaja po 3 suspektna leka.

Najveći broj prijava hepatotoksičnosti zabeležen je za sledeće grupe lekova: **antiinfektivni lekovi za sistemsku upotrebu** (22; 26,83%), **lekovi koji deluju na nervni sistem** (19; 24,39%), **biljni DS** (10; 12,20%), **hipolipemici** (7; 9,76%) i **antikoagulantni lekovi** (5; 8,54%).

Karakteristike slučajeva (pol i uzrast pacijenta, prijavljena HR, latentni period) evidentiranih za 13 najčešće prijavljivanih suspektnih lekova, koji su imali najmanje 2 prijave HR, prikazani su u Tabeli 25. Dodatno, prijavljen je još 31 suspektan lek u pojedinačnim slučajevima.

Hepatotoksičnost **antiinfektivnih lekova** je češće prijavljivana kod **ženskog** nego muškog pola (Ž-15 vs. M-7), dok je za **lekove koji deluju na nervni sistem** zabeležen veći udeo **muškog pola** (M-13 vs. Ž-6). Zapaženo je da je klozapin sa ukupno 6 slučajeva HR isključivo prijavljivan kod muškaraca.

U odnosu na godine pacijenata, u identifikovanim hepatotoksičnim slučajevima najmanje su bili zastupljeni pacijenti mlađi od 14 godina. Antiinfektivni lekovi su prijavljeni podjednako u 3 starosne grupe, dok su u slučajevima suspektnih lekova koji deluju na nervni sistem većinu činili pacijenti starosti 15-40 godina (Tabela 26).

Tabela 25. Suspektni lekovi sa dve i više prijave hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu i karakteristike slučajeva.

Lek	n (%)	Godine života (opseg)	Pol (n)			Hepatotoksična reakcija	Latentni period
			Ž	M	NP		
Klozapin	6 (8,57)	17-37	0	6		↑ hepatičkih enzima (6) hepatitis (1)	13 d-57 m
Simvastatin	6 (8,57)	53-67	1	4	1	↑ hepatičkih enzima (6) hepatotoksičnost (2) hepatička nekroza (1) hiperbilirubinemija (1)	9 d-29 m
Karbamazepin	4 (5,71)	22-72	2	2		↑ hepatičkih enzima (4) hepatitis (1)	16 d-36 m
Ceftriakson	4 (5,71)	1-68	2	2		holelitijaza (3) hepatotoksičnost (1)	1-33 d
Azitromicin	3 (4,29)	24-65	2	1		hepatotoksičnost (1) ↑ hepatičkih enzima (2)	1-3 d
Heparin	3 (4,29)	47-66	0	3		↑ hepatičkih enzima (2) hepatotoksičnost (1)	1-3 d
Ciprofloksacin	2 (2,86)	58, 65	2	0		↑ hepatičkih enzima (2)	1-9 d
Tiklopidin	2 (2,86)	41, 66	1	1		↑ hepatičkih enzima (1) hepatotoksičnost (2)	18 d-5 m
Metotreksat	2 (2,86)	11, 19	1	0	1	↑ hepatičkih enzima (2)	10 d-59 m
Rifampicin	2 (2,86)	55, 71	1	1		↑ hepatičkih enzima (2)	10-26 d
Eritromicin	2 (2,86)	17, 23	2	0		↑ hepatičkih enzima (2) ikterična sklera (2) hiperbilirubinemija (1)	5-7 d
Sevofluran	2 (2,86)	55, 66	0	2		hepatička nekroza (2) ↑ hepatičkih enzima (2)	1 d
Ketokonazol	2 (2,86)	23, 58	2	0		↑ hepatičkih enzima (2) ikterična sklera (1)	1-7 d

n – broj prijave hepatotoksičnosti za određeni lek; NP – nije prijavljeno; ↑ - povećanje;

M – muški pol; Ž – ženski pol; d – dani; m – meseci.

Tabela 26. Tri najčešće prijavljivane grupe lekova u slučajevima hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu prema polu i uzrastu pacijenta

Antiinfektivni lekovi (N=22)			Lekovi koji deluju na nervni sistem (N=19)			Biljni dijetetski suplementi (N=10)			
Lekovi /DS (n)	ceftriakson (4); azitromicin (3); ciprofloksacin, rifampicin, eritromicin, ketokonazol (2); cefpirom, cefotaksim, etambutol, izoniazid, flukonazol, nitroksolin, aciklovir (1).		klozapin (6); karbamazepin (4); sevofluran (2); fluoksetin, moklobemid, tiopental, valproinska kiselina, haloperidol, risperidon, paracetamol (1).		kineski multikomponentni biljni DS za primenu kod glavobolje* (8); biljni DS za tretiranje poremećaja prostate** (2).				
Starost (godine)	Pol		Ukupno	Pol		Ukupno	Pol		Ukupno
	M	Ž		M	Ž		M	Ž	
1-14	2	0	2	0	0	0	0	0	0
15-40	1	5	6	7	1	8	0	3	3
41-60	4	3	7	2	2	4	2	3	5
≥ 61	0	6	6	2	2	4	2	0	2
NP	0	1	1	2	1	3	0	0	0
Ukupno	7	15	22	13	6	19	4	6	10

N – broj slučajeva hepatotoksičnosti prijavljenih za datu terapijsku grupu; n – broj slučajeva hepatotoksičnosti prijavljenih za dati lek; DS - dijetetski suplementi; NP – nije prijavljeno; ; M – muški pol; Ž – ženski pol.

* - sadrži: *Angelicae Dahuricae radix*; *Notopterygii rhyzoma seu radix*; *Gastrodiae rhizome*; *Chuanxiong rhizome*; *Bambix morii*; *Corydalis rhizome*; *Achyranthis radix*; *Puerarie radix*; *Bupleuri radix*; *Ledebouriellae radix*; *Platycodi radix*;

** - sadrži: *Serenoa repens*; *Brassica species*.

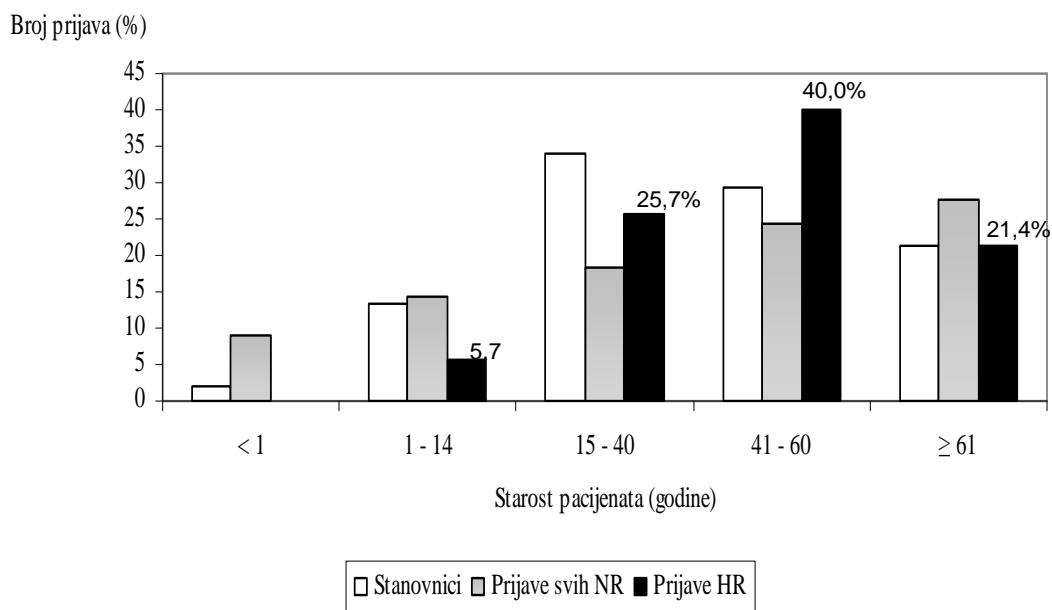
4.4.2 Pacijenti: pol i uzrast

U analiziranim slučajevima HR oba pola su bila podjednako zastupljena (Slika 32).

Na Slici 33. prikazana je raspodela stanovništva Srbije, učestalost prijavljivanja svih NR i učestalost prijavljivanja HR prema uzrastu pacijenta. U 5 (7,14%) slučajeva godine pacijenta nisu bile prijavljene. Najveći broj prijavi uočen je za pacijente starosti **od 41 do 60 godina** (28; 40,00%). Većina pacijenata je bila **mlađa od 55 godina** (42; 60,00% vs. 23; 32,86%, $p < 0,05$)



Slika 32. Raspodela prijava slučajeva hepatotoksičnih reakcija u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu prema polu (N=70)



Slika 33. Raspodela prema uzrastu – stanovnici Srbije, prijave svih neželjenih reakcija i prijavljeni slučajevi hepatotoksičnih reakcija na teritoriji Srbije

NR – neželjene reakcije; HR – hepatotoksične reakcije.

4.4.3 Hepatotoksične reakcije u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu

Prijavljeno je **96 NR iz grupe hepatobilijarnih poremećaja**. U većini slučajeva prijavljeno je **povećanje nivoa hepatičkih enzima** (44; 62,86%) što je u 20 (28,57%) ICSR bila jedina prijavljena HR. Prikaz evidentiranih HR u bazi NCF-a dat je u Tabeli 27.

Tabela 27. Hepatotoksične reakcije u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu (N=96)

Hepatotoksična reakcija	n (%)	Hepatotoksična reakcija	n (%)
↑ hepatičkih enzima	44 (62,86)	Okularni ikterus	3 (4,29%)
		Žuta prebojenost kože	3 (4,29%)
Hepatitis	13 (18,57%)	Hepatička nekroza	3 (4,29%)
Hepatotoksičnost	10 (14,29%)	Holelitijaza	3 (4,29%)
Hiperbilirubinemija	7 (10,00%)	Holestaza	1 (1,43%)
Žutica	4 (5,71%)	Hepatička steatoza	1 (1,43%)
Oštećenje jetre	3 (4,29%)	Hepatomegalija	1 (1,43%)

N – ukupan broj hepatotoksičnih reakcija u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu;

n – broj prijava određene hepatotoksične reakcije u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu; ↑ - povećanje.

Kod većine pacijenata zabeležen je oporavak od hepatotoksičnog delovanja leka (64,28%). Međutim, 4 (5,71%) slučajeva su bila **fatalna**, što predstavlja 10,26% svih smrtnih slučajeva NR u bazi NCF-a. Imajući u vidu analizirani period i populaciju Srbije, procenjeno je da je godišnja stopa prijavljivanja hepatotoksičnosti sa fatalnim ishodom iznosila **0,04 slučaja na milion stanovnika**. Prikaz fatalnih hepatotoksičnih slučajeva izazvanih suspektnim lekovima, prijavljene HR, latentni period, pol i uzrast pacijenta dat je u Tabeli 28.

Dodatno, prijavljena je **hospitalizacija** u 13 (18,57%) slučajeva što ukazuje na ozbiljnost ispoljenih HR. Kod skoro polovine hospitalizovanih pacijenata prijavljena je HR na biljni DS, dok su u preostalih 7 slučajeva prijavljene očekivane HR na lekove (Tabela 29).

Tabela 28. Prijavljeni slučajevi fatalne hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu (N=4)

Suspekti lek	n	Hepatotoksična reakcija	Latentni period	Pol (godine)
Sevofluran/simvastatin/heparin	1	hepatička nekroza, ↑ hepatičkih enzima	1 d	M (55)
Sevofluran/heparin	1	hepatička nekroza, ↑ hepatičkih enzima	1 d	M (66)
Valproinska kiselina	1	↑ hepatičkih enzima, žutica, hiperbilirubinemija	2 m	M (62)
Rituksimab	1	hepatitis (reaktivacija hepatitisa B)	3 m	M (68)

N – ukupan broj fatalnih slučajeva hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu;

n – broj fatalnih slučajeva hepatotoksičnosti prijavljenih za dati lek; ↑-povećanje; M-muški pol;

d – dani; m – meseci.

Tabela 29. Prijavljeni slučajevi hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu koji su zahtevali hospitalizaciju (N=13)

Suspekti lek/DS	n	Hepatotoksična reakcija	Latentni period	Pol (godine)
Kineski multikomponentni biljni DS	6	hepatitis	13 d	M (42)
		hepatitis	2 m	Ž (31)
		hepatička nekroza	NP	M (51)
		↑ hepatičkih enzima	45 d	Ž (43)
		↑ hepatičkih enzima, hepatomegalija	6 m	Ž (31)
		hepatitis	2 d	Ž (50)
Karbamazepin	1	hepatitis	NP	M (NP)
Rifampicin	1	↑ hepatičkih enzima	26 d	M (55)
Varfarin	1	hepatitis	30 d	Ž (58)
Haloperidol	1	holestaza	nekoliko ned	M (43)
Nimesulid	1	hepatitis	4 m	Ž (61)
Tenonitrozol	1	hiperbilirubinemija, ikterična sklera	4 d	Ž (41)
Eritromicin	1	↑ hepatičkih enzima, žuta prebojenost kože, ikterična sklera, hiperbilirubinemija	5 d	Ž (17)

N – ukupan broj slučajeva hepatotoksičnosti u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu koji su zahtevali hospitalizaciju;

n – broj prijavi slučajeva hepatotoksičnosti koji su zahtevali hospitalizaciju za dati lek ili dijetetski suplement; DS – dijetetski suplement; ↑-povećanje; M – muški pol; Ž – ženski pol;

NP-nije prijavljeno; d – dani; m – meseci; ned – nedelje.

4.4.4 Upotreba alkohola

U **3 slučaja** evidentirana je hronična upotreba alkohola u istoriji bolesti pacijenta. Radilo se o pacijentima muškog pola starosti 55 godina (2 slučaja) i 43 godine (1 slučaj). U ovim slučajevima HR prijavljeni suspekti lekovi bili su: **rifampicin** – povišeni hepatički enzimi, **haloperidol** – holestaza, povišeni hepatički enzimi, i **sevofluran/simvastatin/heparin** – hepatička nekroza i povišeni hepatički enzimi. Sva 3 slučaja su bila ozbiljnog karaktera; 1 slučaj je imao smrtni ishod, a u 2 slučaja reakcija je zahtevala hospitalizaciju pacijenta.

4.4.5 Osnovne bolesti pacijenata

Osim alkoholizma u 3 slučaja, kod 4 pacijenta evidentirane su osnovne bolesti prikazane u Tabeli 30.

Tabela 30. Osnovne bolesti pacijenata u slučajevima hepatotoksičnih reakcija u bazi Nacionalnog centra za farmakovigilancu

Pol (godine)	Oboljenje	Suspekti lek	Konkomitantni lek	Hepatička reakcija
Ž (71)	Hronična kompenzovana kardiomiopatija	Izoniazid, Rifampicin, Ciklofosamid	Prednizon, piridoksin, izosorbidmononitrat, meksiletin, acetilsalicilna kiselina, enalapril, metiklotiazid/amilorid	↑ hepatičkih enzima
M (80)	Hipertenzija, angina pectoris, dijabetes	Biljni DS*, Klopidoogrel	Gliklazid, acetilsalicilna kiselina, metoprolol, doksazosin, amlodipin, alopurinol, cilazapril, diklofenak	žutica, lezija jetre
Ž (57)	Hipertenzija, <i>varices cruris</i>	Nitroksolin	Sulfametoksazol/ trimetoprim, diltiazem, tripsin	žuta prebojenost kože i sluznica
M (68)	Hepatitis B	Rituksimab	Doksorubicin, etopozid, vinkristin, ciklofosamid	fulminantni hepatitis

M – muški pol; Ž – ženski pol; DS – dijetetski suplement; ↑ - povećanje.

* - sadrži *Serenoa repens*.

4.4.6 Istovremena upotreba više lekova i/ili biljnih dijetetskih suplemenata

U 31 (44,29%) slučaju prijavljen je samo jedan lek, dok je u preostalih 39 (55,71%) slučajeva **ukupan broj prijavljenih lekova po pacijentu** bio u opsegu **od 2 do 14**, prosečno **4,56**. Pored 82 leka označena kao suspektna, u 70 analiziranih slučajeva prijavljeno je još **127 konkomitantnih lekova**, odnosno prosečan broj prijavljenih suspektnih lekova po pojedinačnom slučaju bio je 1,17, a konkomitantnih 1,81. Izveštač je ukazao na mogući doprinos više istovremeno primenjivanih lekova razvoju hepatotoksične reakcije u 9 (12,86%) slučajeva prikazanih u Tabeli 31.

Tabela 31. Slučajevi hepatotoksičnih reakcija u bazi

Nacionalnog centra za farmakovigilancu sa dva i više suspektnih lekova

Pol (godine)	Suspektni lekovi	Hepatička reakcija
M (80)	Biljni DS* /klopidogrel	žutica, lezija jetre
Ž (80)	Eritromicin/ketokonazol	subikterične sklere, ↑ hepatičkih enzima
M (22)	Dva preparata intravenskih imunoglobulina	↑ hepatičkih enzima
M (66)	Sevofluran/heparin	nekroza jetre, ↑ hepatičkih enzima
Ž (19)	Sulfasalazin/metotreksat	↑ hepatičkih enzima
Ž (65)	Azitromicin/ciprofloksacin	↑ hepatičkih enzima
Ž (58)	Ketokonazol/ paracetamol/ filgrastim	↑ hepatičkih enzima
Ž (71)	Izoniazid/rifampicin/ciklofosamid	↑ hepatičkih enzima
M (55)	Sevofluran/heparin/simvastatin	nekroza jetre, ↑ hepatičkih enzima

M – muški pol; Ž – ženski pol; DS – dijetetski suplement; ↑ - povećanje.

* - sadrži *Serenoa repens*.

4.4.7 Izveštač

Lekari su prijavili 57 (81,43%) slučajeva HR (48 na lekove i 9 na biljne DS), dok su **farmaceuti** prijavili 4 (5,71%) hepatička ICSR (3 na lekove i 1 na biljni DS). Preostalih 9 (12,86%) slučajeva HR prijavljeno je NCF-u od strane **nosilaca dozvole za lek**.

5. DISKUSIJA

5.1 Lekovi/grupe lekova koji su najčešće bili povezani sa razvojem hepatičke insuficijencije u bazi spontanijh prijava Svetske zdravstvene organizacije

U analiziranom desetogodišnjem periodu *VigiBase*TM prijavljeno je više stotina lekova sa sumnjom da su izazvali HF. Za veliki broj prijavljenih lekova sprovedene su različite regulatorne mere zbog ispoljene hepatotoksičnosti, a najrigoroznija mera povlačenja sa tržišta primenjena je za troglitazon, bromfenak, trovafloksacin (*Fung i sar.*, 2001).

Najčešće prijavljivani lek je bio paracetamol sa nešto više od jedne desetine svih prijava DIHF (742; 11,65%). Hepatotoksični efekti paracetamola nastaju kao posledica predoziranja, slučajnog ili namernog (suicidalnog), te na njihovu pojavu utiče veći broj faktora koji determinišu ponašanje osobe, uključujući njen pol i godine, ali i sociološke faktore. Paracetamol je vodeći uzrok HF u razvijenim zemljama, kao što su Velika Britanija (57%) (*Bernal i sar.*, 2010), SAD (42%) (*Larson i sar.*, 2005), Švedska (42%) (*Wei i sar.*, 2007). Međutim, to nije slučaj u svim razvijenim zemljama, npr. u Španiji paracetamol je uzrok svega 2% slučajeva HF (*Escorsell i sar.*, 2007). Takođe, u objavljenim rezultatima istraživanja sprovedenim u Indiji (*Khuroo i Kamili*, 2003), Pakistanu (*Sarwar i sar.*, 2006) i Sudanu (*Mudawi i Yousif*, 2007) paracetamol nije identifikovan kao uzrok HF.

Osim hepatotoksičnog potencijala, najčešće prijavljivani lekovi odslikavaju i propisivačku praksu tokom analiziranog perioda (2000-2009. godina). Prema ranijim istraživanjima (*Björnsson i Olsson*, 2006), do 1990. godine halotan je bio jedan od vodećih suspektnih lekova u prijavljenim slučajevima DILI. Hepatotoksični potencijal ovog inhalacionog anestetika danas nema naročiti značaj, jer je zamenjen novijim anestheticima. Sa druge strane, na listi lekova najčešće prijavljivanih u slučajevima DIHF u prvoj deceniji 21. veka nalaze se lekovi koji su uvedeni u terapiju ili intenzivnije korišćeni tokom ovog perioda, npr. bosentan, interferoni i pegilovani interferoni, talidomid, gemtuzumab, kapecitabin, koksibi, statini, lamotrigin.

Na listi 50 najčešće prijavljivanih lekova u slučajevima DIHF uočeno je 11 lekova u čijem SPC-u HF nije navedena kao moguća NR: **ciklofosamid, talidomid, gabapentin, fenitoin, vinkristin, ibuprofen, citarabin, olanzapin, peginterferon alfa-2b, oksikodon i pioglitazon**. Za većinu pomenutih lekova, u SPC-u je opisano da mogu imati hepatotoksično dejstvo. SPC za talidomid je tek u februaru 2013. dopunjen

informacijama o mogućim hepatičkim poremećajima pri njenoj primeni (*SPC for thalidomide – Celgene*). Ova regulatorna mera je u skladu sa dobijenim rezultatima istraživanja *VigiBase™* i podacima iz literature o slučajevima hepatotoksičnosti talidomida (*Fowler i Imrie, 2001; Hanje i sar., 2006; Dabak i Kuriakose, 2009; Levesque i Bradette, 2009*). U određenim slučajevima, posebno za starije lekove kao što je vinkristin, može se uočiti da sadržaj SPC-a nije usklađen između pojedinih zemalja. Tako je u SAD-u hepatotoksičnost vinkristina opisana NR u odobrenim informacijama o leku (*Prescribing information for vincristine – Marqibo*), dok u Velikoj Britaniji to nije slučaj (*SPC for Vincristine Sulphate 1 mg/ml Injection*). U literaturi je dobro opisana teška toksičnost citostatika koja uključuje i efekte na nivou jetre, a za vinkristin je karakteristično pojačano hepatotoksično delovanje pri kombinovanoj primeni sa radioterapijom (*King i Perry, 2001*). Regulatorne institucije bi trebalo da ulože dodatne napore u cilju usklađivanja referentnih informacija o lekovima između zemalja.

Dobijeni rezultati o najčešće prijavljivanim grupama lekova u slučajevima DIHF u globalnoj bazi SZO (analgetici, antineoplastici, antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, antidiabetici, antiviroci za sistemsku primenu, antiepileptici, antiinflamatorni i antireumatski lekovi) u skladu su sa literaturnim podacima. Najčešći uzroci idiosinkratske DIHF u SAD-u su antimikrobni lekovi (46%), antiepileptici (8%), antimetaboliti (8%), NSAIL (5%) i statini (4%), ali i DS i nelegalne supstance (10%) (*Reuben i sar., 2010*). U Švedskoj, u slučajevima lekovima izazvane fulminantne HF najčešće su prijavljivani antibiotici (29%), analgetici (16%), anestetici (16%) i NSAIL (9%) (*Björnsson i sar., 2005*).

Budući da nije bilo moguće proceniti kauzalitet, potreban je poseban oprez pri interpretaciji dobijenih rezultata o suspektim lekovima, odnosno grupama lekova, koji su najčešće prijavljivani kao uzročnici HF. Npr. iako hepatotoksičnost jeste očekivano neželjeno dejstvo anti-HIV lekova, kao što su nevirapin, stavudin, lamivudin, DILI je samo jedan od mnogih mogućih uzroka HF kod HIV pozitivnih pacijenata. Imajući u vidu da su bolesti jetre u ovoj populaciji veoma česte usled većeg broja faktora, interpretacija visoke stope prijavljivanja anti-HIV lekova u slučajevima HF kod HIV pozitivnih pacijenata je ograničena usled nemogućnosti primene validne metode procene uzročno-posledičnog odnosa (*Núñez i Soriano, 2005; Sidiq i Ankoma-Sey, 2006*).

5.2 Biljne vrste sa najvećim brojem spontanijh prijava hepatobilijarnih reakcija u bazi Svetske zdravstvene organizacije

Najveći broj prijava HH u bazi SZO zabeležen je za biljnu vrstu *Cimicifuga racemosa* (56; 15,18%). Preparati ove biljke se najviše koriste kod žena za tretiranje simptoma menopauze, što objašnjava veću zastupljenost ženskog pola uzrasta 40-59 godina u analiziranim ICSR. Dodatno, preparati *Cimicifuga racemosa* se tradicionalno primenjuju i u svrhu olakšanja dismenoreje, simptoma reumatskog bola, kašlja, stomačnih grčeva, nadutosti, napetosti i iritabilnosti. Identifikovani sastojci preparata *Cimicifuga racemosa* su alkaloidi hinolizidinskog tipa, flavonoidi, fenilpropanoidi, terpenoidi i dr., ali mehanizam delovanja nije razjašnjen (Foster, 1999; Nuntanakorn i sar., 2006; EMA/HMPC/3968/2008, Barnes i sar., 2007).

Procenjuje se da je potrošnja preparata *Cimicifuga racemosa* veća od 9 miliona doza godišnje, a učestalost NR manja od 1/10 miliona doza (Natural Health Products Directorate, 2007).

Najveći broj prijava HR sa suspektom biljnom vrstom *Cimicifuga racemosa* u bazi SZO evidentiran je u prvoj deceniji 21. veka. Uočeni trend u prijavljivanju je očekivan, imajući u vidu da su u ovom periodu relevantne regulatorne institucije u svetu sprovele procenu evidentiranih slučajeva hepatotoksičnosti preparata *Cimicifuga racemosa* i objavile svoje izveštaje i preporuke u vezi sa njihovom daljom primenom (Mahady i sar., 2008; EMEA/HMPC/269258/2006; Natural Health Products Directorate, 2007; Australian Therapeutic Goods Administration, 2007). Procenjivana su 42 internacionalna slučaja prijavljena nacionalnim regulatornim autoritetima ili objavljena u literaturi. Najveći broj slučajeva nije bio dovoljno dokumentovan i procena uzročno posledičnog odnosa je izvršena u 16 slučajeva. Primenom RUCAM metode, kauzalitet je u 5 slučajeva isključen, u 8 slučajeva procenjen je kao malo verovatan, u 3 kao moguć, a u 2 kao verovatan. Mogući mehanizmi oštećenja jetre kojima mogu delovati preparati *Cimicifuga racemosa* nisu rasvetljeni. Stupanje u interakcije sa lekovima može biti delimično razlog ispoljavanja HR. U pojedinim slučajevima, problematičan kvalitet primenjenog preparata *Cimicifuga racemosa*, kao što je prisustvo delova drugih biljaka, može doprineti njegovoj toksičnosti.

Na osnovu raspoloživih informacija, evidentirani slučajevi hepatotoksičnosti preparata *Cimicifuga racemosa* tretirani su kao signal koji je inicirao definisanje novih preporuka za pacijente i zdravstvene radnike. Meta analizom pet randomizovanih, dvostruko slepih, kontrolisanih kliničkih studija nisu utvrđeni dokazi hepatotoksičnosti preparata *Cimicifuga racemosa* (Naser i sar., 2011). Ipak, potrebno je nastaviti dalje praćenje radi izvođenja pouzdanijih zaključaka o hepatotoksičnom potencijalu *Cimicifuga racemosa*.

Preparati ***Chelidonium majus*** nalaze primenu kod bilijarnih poremećaja i sindroma iritabilnog creva zbog očekivanih holeretskih i spazmolitičkih efekata, mada njihova terapijska efikasnost nije ispitivana u kontrolisanim studijama (Colombo i Bosisio, 1996). *Chelidonium majus* sadrži najmanje 20 različitih alkaloida, među kojima helidonin, heleritrin, helidocistatin, sangvinarin, berberin, koptisin i protopin, kojima se pripisuju antibakterijski, antivirusni, citostatički i antiinflamatorni efekti (EMA/HMPC/369801/2009). U literaturi je opisana pojava holestatskog hepatitisa uz detekciju titra autoantitela kod 9 pacijenata koji su primenjivali preparate *Chelidonium majus* tokom različitog perioda (Benninger i sar., 1999; Stickel i sar., 2003). Iako ovi slučajevi sugerišu autoimune procese, tačan mehanizam hepatotoksičnih reakcija još uvek nije poznat. U Australiji su uvedena stroga upozorenja u vezi sa primenom preparata *Chelidonium majus* (Barnes i sar., 2007), dok su pojedine zemlje EU izvršile povlačenje proizvoda sa tržišta, primarno onih čijom primenom se postiže dnevna doza veća od 2,5 mg alkaloida (EMA/HMPC/743927/2010).

Hypericum perforatum (kantaron) identifikovan je u 29 slučajeva HR prijavljenih bazi SZO. Preparati *Hypericum perforatum* koriste se kod simptoma depresije. Identifikovani sastojci su naftodiantronska jedinjenja (hipericin, pseudohipericin), floroglucinolski derivati (hiperforin i analozi), zatim flavonoidi, ksantoni, tanini, etarska ulja u tragovima (Barnes i sar., 2007).

Iako je za preparate *Hypericum perforatum* opisan značajan broj interakcija i NR, u oblasti hepatotoksičnih reakcija publikovani su samo izolovani slučajevi – jedan slučaj asimptomatskog povećanja enzima jetre kod 24-godišnje žene u Španiji (Domínguez Jiménez i sar., 2007) i jedan slučaj akutnog hepatitisa kod 61-godišnje žene obolele od hroničnog hepatitisa C pri istovremenoj primeni preparata kantariona sa peginterferonom alfa (Piccolo i sar., 2009). U nedostatku dokaza direktnog

hepatotoksičnog delovanja sastojaka preparata *Hypericum perforatum*, radi razumevanja evidentiranih slučajeva HR u *VigiBase*TM, treba uzeti u obzir moguć doprinos poznatog potencijala za interakcije sa lekovima usled induktivnog efekta hiperforina na aktivnost izoenzima CYP 3A4 i P-glikoprotein. U prilog tome govori i činjenica da je u oko 80% evidentiranih ICSR *Hypericum perforatum* prijavljen u kombinaciji sa još jednim ili više suspektnih agenasa.

Piper methysticum (Kava) tradicionalno se koristi za ublažavanje simptoma anksioznosti i depresije. Sedativni efekti potiču od kavapirona (kavain, dihidrokavain, metisticin, dihidrometisticin) koji deluju kao agonisti GABA receptora (Davies i sar., 1992; Jussofie i sar., 1994). Osim kavapirona, identifikovani sastojci su i alkaloidi, halkoni (flavokavaini A, B i C) i flavanoidi. Terapijski potencijal preparata *Piper methysticum* kod anksioznosti pažljivo je evaluiran u meta analizi koja je uključivala i randomizovane kontrolisane studije (Pittler i Ernst, 2000). Međutim, objavljeni slučajevi hepatitisa kod osoba koje su uzimale preparate kave pokrenuli su pitanje prihvatljivosti njihove bezbednosti (Strahl i sar., 1998; Escher i Giostra, 2001; Kraft i sar., 2001; Russmann i sar., 2001; Saß i sar., 2001; Brauer i sar., 2001; Humberston i sar., 2003), koje su razmatrale vodeće regulatorne agencije u svetu u prvim godinama 21. veka (Barnes i sar., 2007; Aronson, 2009).

U literaturi je signal hepatotoksičnosti preparata kave s početka 21. veka dobro okarakterisan. Serija slučajeva je najpre evidentirana u Švajcarskoj, zatim u Nemačkoj, a do januara 2005. godine širom sveta registrovano je 79 slučajeva HR na preparate kave različitog intenziteta i težine - od poremećaja hepatskih testova do ireverzibilne HF i smrti (Barnes i sar., 2007).

Stickel i sar. (2003 (1)) detaljno su okarakterisali publikovane i sponatno prijavljene slučajeve oštećenja jetra izazvanog preparatima kave evidentirane u nemačkoj bazi farmakovigilance pri BfArM-u. Na patofiziološkom nivou, mogu se pretpostaviti i imunoalergijski i idosinkratski mehanizmi u razvoju hepatotoksičnosti preparata kave (Stickel i sar., 2005). U dva slučaja ustanovljen je fenotip sporih metabolizera za CYP 2D6, što ukazuje na moguć doprinos genetskih faktora (Russmann i sar., 2001).

Kao potencijalni hepatotoksini, pored kavapirona, razmatrani su pipermetizin (alkaloid) i flavokavain B, ali još uvek nije pouzdano utvrđen sastojak koji je odgovoran za

hepatotoksičnost preparata kave (Nerurkar i sar., 2004; Zhou i sar., 2010; Olsen i sar., 2011). Do 2003. godine hepatotoksičnost je povezivana isključivo sa lipofilnim ekstraktima kave, ali su kasnije opisani slučajevi oštećenja jetre i pri primeni tradicionalnog vodenog ekstrakta korena kave (Russmann i sar., 2003). Sugerisano je sprovođenje dodatnih studija koje bi razmotrile značaj potencijalnih onečišćenja preparata kave (ohratoksin A i aflatoksini) za njihovo hepatotoksično delovanje (Teschke i sar., 2011).

I pored varijabiljnog kvaliteta u dokumentovanosti i problema pri utvrđivanju uzročno-posledičnog odnosa, evidentirani slučajevi hepatotoksičnosti preparata kave inicirali su sprovođenje različitih regulatornih mera širom sveta, od uvođenja novih upozorenja za pacijente i zdravstvene radnike (npr. SAD) do njihovog potpunog povlačenja sa tržišta (npr. zemlje EU, Australija) (Barnes i sar., 2007; Aronson, 2009). Međutim, kako prometovanje DS nije striktno regulisano, preparati kave su i dalje na različite načine dostupni potrošačima, a pitanje njihovog hepatotoksičnog potencijala još uvek je aktuelno (Olsen i sar., 2011; Teschke i sar., 2011).

Rezultati pretraživanja baze SZO koji povezuju *Ginkgo biloba* sa nastankom HR su neočekivani. Preparati *Ginkgo biloba* koriste se kod različitih oblika demencije, oboljenja prouzrokovanih okluzijom perifernih vena, vertiga i tinitusa (Barnes i sar., 2007). Farmakološki efekti potiču uglavnom od flavanoidnih heterozida (kvercetin, kemferol, amentoflavon) i terpenskih laktona (ginkolidi, bilobalidi) (Singh i sar., 2008). Osim u *VigiBase*TM, slučajevi oštećenja jetre usled primene preparata *Ginkgo biloba* nisu opisani. Bez procene kauzaliteta nije moguće okarakterisati doprinos preparata *Ginkgo biloba* razvoju oštećenja jetre. Literaturni podaci koji govore u prilog hepatoprotektivnim efektima preparata *Ginkgo biloba* (Yapar i sar., 2010; Yang i sar., 2011), kao i činjenica da je u većini ICSR (21; 91,30%) ova biljna vrsta prijavljena u kombinaciji sa bar još jednim suspektnim ili konkomitantnim agensom, naglašava značaj pažljive evaluacije svih alternativnih objašnjenja hepatotoksičnosti u evidentiranim slučajevima.

Biljnim vrstama za koje su prijavljeni neočekivani slučajevi HR u *VigiBase*TM treba posvetiti posebnu pažnju u budućim ispitivanjima.

5.3 Specifičnosti registrovanih hepatotoksičnih dejstava lekova i biljnih dijetetskih suplemenata u Republici Srbiji

Nakon osnivanja NCF-a u okviru ALIMIS-a 2005. godine nastupio je evidentan porast stope prijavljivanja NR. Tako je u 2008. godini stopa prijavljivanja iznosila 57 slučajeva NR na milion stanovnika, što u odnosu na 1999. godinu predstavlja porast godišnjeg broja prijave NR od čak 14 puta. U poređenju sa optimalnih 200 prijava na milion stanovnika, što je preporuka SZO, može se zaključiti da analizirani period karakteriše nedovoljna stopa prijavljivanja NR u Srbiji, ali sa izraženim rastućim trendom.

Osim svojstava samih lekova, i drugi faktori mogu uticati na bezbednosni profil farmakoterapije jedne zemlje, kao što su prevalenca pojedinih bolesti, genetske razlike, propisivačka praksa, ekonomski status i kulturološki faktori. DILI na teritoriji Srbije nije bio ranije farmakoepidemiološki okarakterisan. Rezultati ovog istraživanja zasnovanog na spontanim prijavama ukazali su na određene kliničke probleme usled hepatotoksičnosti lekova. Međutim, zbog nemogućnosti potpunog istraživanja alternativnih uzroka hepatotoksičnosti u prijavljenim slučajevima, nije bilo moguće pouzdano dijagnostikovati DILI primenom internacionalno prihvaćenih kriterijuma (*Danan i Benichou, 1993; Benichou i sar., 1993*).

Iako je baza NCF-a mala, interesantno je da su rezultati njenog pretraživanja uporedivi sa podacima zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance. Hepatobilijarni poremećaji su činili 3,9% svih prijava NR i oko 10% svih fatalnih slučajeva NR evidentiranih u bazi NCF-a, što je uporedivo sa podacima baze Novog Zelanda gde su HR evidentirane u 4,2% svih prijava NR i 7,4% svih fatalnih slučajeva NR (*Pillans, 1996*), odnosno baze Danske gde su HR zabeležene u 5,9% svih prijava NR i 14,7% svih fatalnih slučajeva NR (*Friis i Andreasen, 1992*). Prema podacima iz dve italijanske regije, HR su predstavljale 2,9% svih spontanijav prijava NR (*Conforti i sar., 2000*).

Pretraživanje baze NCF-a je pokazalo da se različite grupe lekova mogu povezati sa HR. Antiinfektivni lekovi, lekovi koji deluju na nervni sistem i BLiDS su bile tri najzastupljenije grupe u slučajevima hepatotoksičnosti prijavljenim na teritoriji Srbije. Ove grupe terapijskih agenasa su od ranije poznate po svom hepatotoksičnom potencijalu (*Sgro i sar., 2002; Larrey, 2000*) i prijavljivane su sa različitom učestalošću u raznim delovima sveta (*Fontana i sar., 2010*).

U skladu sa velikim brojem mogućih mehanizama DILI i njihovim specifičnostima (Larrey, 2000; Lee, 2003), uočena je varijabilnost u trajanju latentnog perioda između prvog uzimanja leka i pojave HR.

Dobijeni rezultati iz baze NCF-a potvrđuju značaj hepatotoksičnog potencijala BLiDS o kojem je diskutovano u ranije objavljenim radovima (Larrey, 1997; Larrey, 2000; Pugh i sar., 2009). U bazi NCF-a serija slučajeva HR je bila povezana sa primenom kineskog biljnog multikomponentnog proizvoda koji se koristio za tretiranje glavobolje (Dolorexa®). Informacije o svim sastavnim komponentama ovog DS nisu potpuno poznate, ali su na osnovu dostupnih podataka, kao mogući hepatotoksini u prijavljenim slučajevima identifikovani pirolizidinski alkaloidi zastupljeni u vrstama iz familija *Leguminosae* i *Orchidaceae*, kao i levo-tetrahidropalmatin poreklom iz rizoma biljke *Corydalis* (Woolf, 1994; Larrey, 1997). Polazeći od činjenice da ovakav tip proizvoda uobičajeno dospeva na tržište kao DS bez rigoroznog ispitivanja bezbednosti i efikasnosti, evidentirani slučajevi hepatotoksičnosti ukazuju da u budućnosti treba posvetiti više pažnje klasifikaciji uvoznih tradicionalnih proizvoda i proceduri kojom se odobrava njihov promet.

Godišnja stopa prijavljivanja hepatotoksičnosti sa fatalnim ishodom u Srbiji je iznosila 0,04 slučaja na milion stanovništva, dok je u SAD-u bila 0,43, u Švedskoj 0,34, u Velikoj Britaniji 0,12, u Španiji 0,07 i u Holandiji 0,05 (Björnsson i Olsson, 2006). Međutim, interpretacija razlike u stopama prijavljivanja fatalne hepatotoksičnosti ograničena je činjenicom da su rezultati dobijeni analizom podataka dve baze (SZO i NCF) i to za različit period. Dodatno, nisu uzete u obzir razlike u upotrebi potencijalno hepatotoksičnih lekova između različitih zemalja.

Zapaža se da su svi fatalni slučajevi hepatotoksičnosti u Srbiji prijavljeni između 2005. i 2008. godine što korelira sa povećanjem ukupne stope prijavljivanja NR. U dva fatalna slučaja opisana je dobro poznata hepatotoksičnost valproinske kiseline i potencijal rituksimaba da usled imunosupresivnog efekta dovede do reaktivacije hepatitisa B, što je na odgovarajući način prikazano u SPC-ima ova dva leka (*SPC for valproic acid/valproate* (Epilim Chrono); *SPC for rituximab* (MabThera)). U druga dva slučaja sa smrtnim ishodom, prijavljen je sevofluran i razvoj neočekivano teške hepatičke nekroze koja je dovela do brze smrti pacijenta (*SPC for sevoflurane* (Sevoflurane)).

Ipak, zbog ograničenih informacija, veoma je teško proceniti doprinos sevoflurana nastanku fatalnih hepatičkih oštećenja. U oba slučaja prijavljen je još i heparin kao suspektan lek, verovatno zbog njegovog poznatog potencijala da izazove reverzibilno povećanje transaminaza, a ne osnovane sumnje da je doprineo oštećenju jetre. U jednom slučaju je prijavljen još i simvastatin kao suspektan lek, ali bez poznavanja fenotipskih pojedinosti, teško je proceniti kauzalni odnos između ovog leka i nastanka fatalne hepatotoksičnosti. U literaturi, smrtni ishodi usled hepatotoksičnog delovanja sevoflurana prijavljeni su u izolovanim slučajevima (*Turillazzi i sar., 2007; Lehmann i sar., 2007; Zizek i sar., 2010*). U bazi SZO prijavljeno je 15 slučajeva HR sa fatalnim ishodom sa sevofluranom kao suspektim lekom tokom perioda 1992-2009. godine. Potencijal sevoflurana da izazove fatalnu hepatotoksičnost zahteva dodatna istraživanja i kliničku procenu zabeleženih slučajeva.

Za razliku od drugih zemalja (*Björnsson i Olsson, 2006*), paracetamol u Srbiji nije često prijavljiv u slučajevima HR. Moguće je da ova razlika jednim delom potiče od različite dostupnosti preparata paracetamola, imajući u vidu da se u Srbiji, za razliku od nekih razvijenih zemalja, preparati paracetamola ne nalaze u slobodnoj prodaji po samoposlugama, drogerijama i slično, već se isključivo izdaju u apoteci od strane farmaceuta što umanjuje rizik od njihove nepravilne primene i predoziranja.

Među neočekivanim HR identifikovana je hiperbilirubinemija prijavljena za neбиволол. Radi se o jednoj izolovanoj prijavi iz 2004. godine u kojoj je opisan nastanak hiperbilirubinemije kod 60-godišnjeg muškarca nakon upotrebe neбиволола u oralnoj dozi od 2,5 mg tokom 16 dana. Konačan ishod je bio nepoznat. Pretraživanjem baze SZO identifikovano je 19 slučajeva poremećaja jetre i bilijarnog sistema prijavljenih u periodu 2001-2009. godine od strane 6 zemalja (SAD - 6, Velika Britanija - 3, Nemačka - 5, Francuska - 2, Švajcarska - 2, i Irska - 1). Većina reakcija se odnosila na povećanje hepatičkih enzima. Međutim, pregledom *PubMed* baze uočeno je da za sada nijedan slučaj hepatobilijarnih poremećaja izazvanih neбивололом nije objavljen. I pored podataka koji sugerišu da neбиволол može delovati hepatotoksično, bez pouzdane kliničke procene nije moguće generisati validan signal.

5.4 Faktori rizika

5.4.1 Uticaj pola i uzrasta pacijenata

Prema podacima iz literature još uvek nema pouzdanih dokaza da je ženski pol faktor rizika za razvoj DILI (*Bell i Chalasani, 2009*). Postoji opšte uverenje da su žene osetljivije na razvoj DILI koje je podržano rezultatima određenih studija (*Ostapowicz i sar., 2002; Hartleb i sar., 2002; Sgro i sar., 2002; De Valle i sar., 2006*). Ipak, pojedini publikovani radovi nisu podržali ovakav stav (*Andrade i sar., 2005; Ibáñez i sar., 2002; Galan i sar., 2005*). Pojedine studije su sugerisale korelaciju ženskog pola sa težim ishodom DILI (*Andrade i sar., 2005; Lucena i sar., 2009; Russo i sar., 2004*).

Ženski pol se na određeni način može smatrati faktorom rizika za razvoj DILI *per se* zbog intrinzičke mitohondrijalne toksičnosti ženskih polnih hormona (*Grimbert i sar., 1995*). Potencijal ženskih polnih hormona da kao endogena jedinjenja utiču na mitohondrijalnu funkciju previše je blag da bi uslovio oštećenje jetre, ali u prisustvu dodatnih faktora, npr. lekova, trudnoća, infekcije ili genetskih faktora, moguć je nastanak klinički značajnog kumulativnog oštećenja mitohondrija (*Fromenty i Pessayre, 1995*).

Björnsson i Olsson (2006) u istraživanju fatalnih HR prijavljenih *VigiBase*TM nisu uočili postojanje razlika između polova, za razliku od istraživanja prikazanog u ovoj disertaciji prema kojem je ženski pol dominirao u prijavljivanju DIHF. U ovim studijama pretraživanje slučajeva DILI u bazi izvršeno je prema drugačijim kriterijumima i za različit vremenski period, što može biti razlog dobijenih razlika u rezultatima. Veća stopa prijavljivanja ženskog pola u slučajevima DIHF uočena je takođe u dvema prospektivnim studijama u SAD (*Ostapowicz i sar., 2002; Reuben i sar., 2010*), prospektivnom ispitivanju španskog registra (*Andrade i sar., 2005*), i retrospektivnoj studiji bolničkog registra u Švedskoj (*Wei i sar., 2007*). Takvi rezultati mogu ukazivati ili na predisponiranost ženskog pola na razvoj DIHF ili na veću učestalost DIHF kod žena usled drugih specifičnih polnih karakteristika, kao što je veća upotreba lekova od strane žena (*US Department of Health and Human Services, 2011*). Sa druge strane, dve retrospektivne studije u kojima je istraživana švedska baza farmakovigilance nisu pokazale dominaciju ženskog pola u prijavljivanju DIHF (*Björnsson i sar., 2005; Björnsson i Olsson, 2005 (1)*).

Starije životno doba se generalno smatra faktorom rizika za DILI (*Abboud i Kaplowitz, 2007*), što se može objasniti izmenjenom farmakokinetikom, prisustvom komorbiditeta i polifarmacijom kod starijih. DIHF je sa najvećom učestalošću prijavljivana u starosnim grupama 40-49, 50-59 i 60-69 godina, a najveći broj ICSR zabeležen je kod mlađih od 55 godina (56,14%). Za razliku od ovih rezultata, među slučajevima fatalnih HR prijavljenim u Švedskoj u periodu od 1966. do 2002. godine dominirao je uzrast stariji od 60 godina (60%), a najveći broj slučajeva HR zabeležen je u starosnim grupama 60-69, 70-79, i 80-91 godina (*Björnsson i sar., 2005*). Sa druge strane, dobijeni rezultati su slični onim iz studija sprovedenim u SAD (*Ostapowicz i sar., 2002; Reuben i sar., 2010*) i u suprotnosti su sa opšteprihvaćenim shvatanjem starijeg uzrasta kao faktora rizika od nastanka DILI. Činjenica da se životno doba ≥ 55 godina tretira kao faktor rizika od nastanka DILI prema CIOMS/RUCAM standardnoj metodi procene kauzaliteta HR, sve više se dovodi u pitanje, što na određeni način potvrđuju i rezultati ovog istraživanja.

Može se zapaziti da je među mlađim od 55 godina u prijavljenim slučajevima DIHF dominirao ženski pol, dok su među pacijentima ≥ 55 godina oba pola bila jednako zastupljena. *Lucena i sar. (2009)* su zapazili da je među pacijentima obolelih od DILI ženski pol dominirao kod mlađih od 60 godina, ali za razliku od rezultata prikazanih u ovoj disertaciji, uzrast ≥ 55 godina je bio najzastupljeniji i muški pol je značajno dominirao kod starijih od 60 godina. U francuskoj populacionoj studiji DILI (*Sgro i sar., 2002*) žene su dominirale u grupi ≥ 50 godina, što je takođe nekonzistentno sa dobijenim rezultatima iz *VigiBase™*.

Grupa lekova sa najvećim brojem prijavi DIHF su bili **analgetici**. Za ovu grupu lekova uočen je veći broj prijavi za pacijente ženskog pola. Paracetamol je bio prijavljen u najvećem broju slučajeva DIHF, odnosno u nešto više od jedne desetine ICSR (742; 11,65%), sa približno dvostruko većim udelom ženskog nego muškog pola. Paracetamol je odgovoran za nastanak 42% slučajeva HF u SAD-u i Švedskoj, dok drugi lekovi uzrokuju 12% u SAD-u i 15% slučajeva HF u Švedskoj (*Larson i sar., 2005; Wei i sar., 2007*). U nekim drugim zemljama paracetamol je znatno manje prijavljivan, kao npr. u Španiji (*Andrade i sar., 2005*). Rezultati istraživanja baze NCF-a takođe ukazuju na nisku stopu prijavljivanja hepatotoksičnosti paracetamola u Srbiji. Izražena razlika između polova u prijavljivanju DIHF za analgetike, uključujući i paracetamol, verovatno je uslovljena razlikama u upotrebi analgetika između muškaraca i žena.

Naime, epidemiološka ispitivanja pokazuju da žene više koriste analgetike od muškaraca, uglavnom zbog veće učestalosti bolnih stanja i različitih socijalnih faktora (Isacson i Bingefors, 2006; Hargreave i sar., 2010). Kao posledica toga, žene mogu biti generalno izložene većem riziku od NR na analgetike, uključujući i razvoj teških formi DILI.

Lekovi koji deluju na nervni sistem su takođe češće prijavljivani kod žena, sa izuzetkom klopapina. Hummer i sar (1997) su sugerisali da bi muškarci mogli biti osetljiviji na hepatotoksičnost klopapina. U prilog tome govore i rezultati istraživanja baze NCF-a, koji su pokazali da je hepatotoksičnost klopapina u Srbiji isključivo prijavljivana kod muškaraca. Međutim, na osnovu sveobuhvatnog pregleda podataka iz literature o eventualnim razlikama između polova u propisivanju druge generacije antipsihotika i ispoljavanju njihovih NR (Seeman, 2004; Aichhorn i sar., 2006), ne može se naći objašnjenje za uočenu dominaciju muškog pola u prijavama hepatotoksičnosti klopapina. Nije bilo razlika između polova u prijavljivanju drugog atipičnog antipsihotika – olanzapina u slučajevima DIHF.

Veća zastupljenost ženskog pola u slučajevima DIHF prijavljenim za **antidepresive** može se smatrati očekivanom imajući u vidu dvostruko veću prevalencu depresivnih poremećaja kod žena nego muškaraca (Kuehner, 2003). Međutim, literaturni podaci ukazuju i na razlike u farmakokinetici antidepresiva između polova usled čega su mogući različiti terapijski odgovori i razvoj NR (Bigos i sar., 2009). Uticaj ovih razlika na potencijal indukovanja ozbiljnih HR je potrebno ispitati u budućim ispitivanjima.

Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu opisani su u literaturi kao često prijavljivani lekovi u slučajevima hepatičkih poremećaja kod oba pola, pri čemu su uglavnom preovladavale žene (Reuben i sar., 2010; Andrade i sar., 2005; De Valle i sar., 2006; Sgro i sar., 2002; Ibáñez i sar., 2002; Galan i sar., 2005; Björnsson i sar., 2005; Carey i sar., 2008). Ne postoje specifična ispitivanja uticaja pola na hepatotoksične efekte antibiotika. Međutim, sugerisano je da je ženski pol faktor rizika za hepatotoksičnost beta-laktama i eritromicina (Chalasan i Björnsson, 2010; Leitner i sar., 2010).

Ženski pol je takođe dominirao u prijavama lekova koji su povučeni iz prometa zbog ustanovljene hepatotoksičnosti (troglitazon, bromfenak).

U prijavama HF za **anti-HIV lekove** broj slučajeva muškog pola je bio više nego dvostruko veći u odnosu na ženski pol. Postojanje HIV infekcije samo po sebi predstavlja predispoziciju za DILI. Dodatno, uočeno je da je ženski pol faktor rizika za razvoj težih formi hepatotoksičnosti antiretroviralne kombinovane terapije (Wit i sar., 2002). Pri tumačenju velike zastupljenosti muškaraca u prijavljenim slučajevima DIHF za anti-HIV lekove treba uzeti u obzir globalnu i regionalne prevalencije HIV-a. Učešće žena u celokupnoj populaciji zaraženih HIV-om iznosi 52%, ali raspodela po polu pokazuje veliku varijabilnost između različitih delova sveta. Tako su u 2009. godini u populaciji onih koji žive sa HIV-om, žene činile svega oko 26% u Severnoj Americi i 29% u Zapadnoj i Centralnoj Evropi (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, 2010). Činjenica da je najveći broj analiziranih ICSR prijavljen iz zemalja sa većom prevalencijom HIV-a u muškoj nego ženskoj populaciji može biti objašnjenje za uočenu razliku između polova u prijavama za anti-HIV lekove.

Muški pol je takođe preovladao u prijavama HF za amjodaron. U literaturi je opisana dominacija muškaraca u slučajevima nefulminantnog oštećenja jetre izazvanog amjodaronom (*Galan i sar.*, 2005).

Prijavljivanje pojedinih lekova ili grupa lekova je bilo specifično povezano sa određenom starosnom grupom pacijenata. Poznato je da je hepatotoksičnost **valproinske kiseline** karakteristična za mlađi uzrast (*Chalasan i Björnsson*, 2010), dok su za hepatotoksične efekte ostalih antiepileptika nedovoljno okarakterisane rizične kategorije pacijenata (*Björnsson*, 2008; *Ahmed i Siddiqi*, 2006). HF izazvana primenom **lamotrigina** i **karbamazepina** najčešće je prijavljivana *VigiBase*TM kod pacijenata ženskog pola uzrasta 10-19 godina. Slično ovim rezultatima, u jednom prethodnom ispitivanju (*Björnsson i sar.*, 2007), medijana uzrasta pacijenata kod kojih je došlo do nastanka fatalne hepatotoksičnosti usled primene karbamazepina je bila 10 godina (opseg 8-23).

Prijavljivanje paracetamola sa visokom učestalošću kod pacijenata ženskog pola mlađih od 50 godina u skladu je sa prethodnim zapažanjima (*Ostapowicz i sar.*, 2002; *Larson i sar.*, 2005; *Carey i sar.*, 2008).

Neravnomerna raspodela prijava DIHF prema polu i/uzrastu pacijenta može se smatrati očekivanom za pojedine lekove polazeći od njihove indikacije i karakteristika ciljne

populacije pacijenata. Npr. **flutamid** i **ciproteron** se primarno koriste kod muškaraca u terapiji kancera prostate (FDA, Eulexin[®]: *Product information*; MHRA, Cyproterone Acetate: *Summary of product characteristics*); gemtuzumab je bio odobren za tretiranje akutne mijeloidne leukemije kod pacijenata ≥ 60 godina. (FDA, Mylotarg[®]: *Product information*). S obzirom na veću prevalencu hipertireoidizma kod žena nego kod muškaraca (Nygaard, 2007), uočena dominacija ženskog pola u prijavama HF za **propiltiouracil** koji je indikovano za tretiranje ovog oboljenja, u skladu je sa očekivanjima. Ženski pol i stariji uzrast predstavljaju faktore rizika za infekcije urinarnog trakta (Foxman, 2010). Shodno tome, **nitrofurantoin**, koji je indikovano kod urinarnih infekcija, prijavljen je u najvećem broju kod žena starih 50-59 godina. Na ovaj način treba sagledati i uočenu dominaciju starijih pacijenata u prijavama **talidomida**, imajući u vidu da je ovaj lek indikovano za tretiranje multiplog mijeloma koji se najčešće dijagnostikuje kod osoba ≥ 65 godina (Palumbo i Anderson, 2011).

Istraživanje *VigiBase*TM je ukazalo na značajno veću stopu prijavljivanja ženskog pola u ovim slučajevima HH. Poznato je da žene više koriste biljne lekove i dijetetske suplemente nego muškarci (Gardiner i sar., 2007; Knotek i sar., 2012; Kelly i sar., 2005). Njihova glavna primena je kod menstrualnih tegoba, poremećaja raspoloženja, simptoma menopauze, poboljšanja imuniteta i zdravlja kostiju (Kelly i sar., 2005). Stoga ne čudi što su slučajevi HR na preparate *Cimicifuga racemosa* registrovani upravo kod žena i to onih starosti 50-59 godina kada se ovi preprati koriste za ublažavanje postmenopauzalnih tegoba. U istraživanjima razloga veće upotrebe lekova i DS od strane žena nego muškaraca identifikovani su povećana učestalost morbiditeta, bolnih stanja i hroničnih bolesti kod žena, drugačija percepcija fizičkih simptoma, različit pristup u korišćenju usluga zdravstvenog sistema i veća spremnost žena da zatraže pomoć (Neutel i sar., 2005).

Istraživanje baze NCF-a je pokazalo jednaku zastupljenost polova u prijavljenim slučajevima hepatotoksičnih reakcija sagledanih u celini. Međutim, razmatranjem pojedinačnih grupa lekova, uočeno je da je u prijavama antiinfektivnih lekova dominirao ženski pol (Ž-15 vs. M-7). Sa druge strane, **lekovi koji deluju na nervni sistem** su češće prijavljivani kod muškaraca (M-13 vs. Ž-6) što je primarno određeno prijavama HR na **klozapin** koje su zabeležene isključivo kod pacijenata muškog pola.

Analizom stope prijavljivanja NR prema starosnim kategorijama stanovništva Srbije, uočeno je da u odnosu na opšti rastući trend u stopi prijavljivanja neželjenih reakcija sa godinama stanovnika, stopa prijavljivanja slučajeva hepatotoksičnosti neočekivano je manja u populaciji starijoj od 61 godine. S obzirom na veličinu i prirodu analiziranih podataka, ovaj rezultat nije moguće objasniti bez dodatnog istraživanja korelacije stope prijavljivanja HR sa uzrastom populacije u Srbiji. Moguće je da se radi o posledici neprepoznavanja HR kod starijih zbog niza tegoba koje imaju usled postojećih bolesti.

5.4.2 Uticaj osnovnih bolesti pacijenta

Postojeća oboljenja pacijenta, kako hepatska, tako i oboljenja drugih organa i sistemske bolesti, mogu značajno uticati na funkciju jetre (*Shimizu, 2008*). Zato je pri proceni DILI potrebno pažljivo sagledati u kojoj meri druga oboljenja pacijenta mogu doprineti oštećenju jetre.

Treba razmotriti dva aspekta uticaja osnovne bolesti – moguće oštećenje jetre usled same bolesti i uticaj postojećeg oboljenja na razvoj hepatotoksičnih reakcija pri primeni lekova i BLiDS.

U sponatno prijavljenim slučajevima NR, relevantna medicinska stanja iz istorije bolesti pacijenta, koja mogu biti od značaja za procenu, često nisu uredno dokumentovana. U istraživanju *VigiBase*TM ustanovljeno je da su ove informacije navedene u manje od 4% analiziranih slučajeva DIHF, odnosno oko 10% slučajeva HH. Evidentan je veliki broj različitih bolesti kod pacijenata u prijavljenim slučajevima DILI, a dominirale su kardiovaskularne, endokrine i infektivne bolesti. Poznato je da pacijenti koji boluju od navedenih bolesti imaju rizik od poremećaja hepatske funkcije. Ipak, kako u sprovedenom istraživanju nije bilo moguće primeniti standardnu metodu procene kauzaliteta, doprinos evidentiranih osnovnih bolesti nastanku DILI nije preciznije određen.

Insuficijencija levog srca može izazvati ishemijski hepatitis koji se manifestuje brzim, drastičnim i prolaznim povećanjem nivoa aminotransferaza, laktat dehidrogenaze i bilirubina (*Gitlin i Serio, 1992*), dok insuficijencija desnog srca uzrokuje kongestiju jetre sa posledičnom hepatomegalijom (95-99%), ascitesom (7-49%), splenomegalijom (12-25%) i/ili žuticom (< 20%) (*Dunn i sar., 1973*).

Kod pacijenata sa hipertireoidizmom moguća su hepatocelularna ili holestatska oštećenja jetre usled povećanih potreba hepatocita za kiseonikom. Kod oko 64% ovih pacijenata javlja se povećanje AP, dok se kod 35% može uočiti povišeni nivo ALT (*Shimizu*, 2008). U slučaju hipotireoidizma, poremećaj biohemijskih hepatičkih parametara je manje izražen, ali je umereno povećanje AST zabeleženo kod 84% pacijenata, odnosno umereno povećanje ALT kod 60% pacijenata (*Fong i sar.*, 1992). U pojedinim slučajevima sa teškom formom hipotireoidizma zabeležena je holestatska žutica (*Ross i Friedman*, 2006).

Povišenje biohemijskih markera hepatičke funkcije uočeno je kod 10-20% pacijenata sa dijabetes melitusom (*Salmela i sar.*, 1984; *Foster i sar.*, 1980). Nealkoholna masna jetra se javlja kao potencijalna komplikacija kod 32-78% pacijenata sa dijabetes melitusom tip II, a kod pojedinih dijabetičara je moguć nastanak nealkoholnog steatohepatitisa koji dalje može dovesti do ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma (*Marchesini i sar.*, 1999; *Shimizu*, 2008).

Holestaza je moguća komplikacija ekstrahepatičke bakterijske infekcije i sepse, bilo da je infektivni agens Gram-negativan (*E.coli*, *Klebsiella*) ili Gram-pozitivan (*S. aureus*) (*Kanai i sar.*, 2008). Oštećenje jetre sa različitim manifestacijama se može razviti i u prisustvu infekcija izazvanih specifičnim patogenom (*Clostridium perfringens*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium*, *HIV*, *Candida*) (*Shimizu*, 2008).

Dalje, bolesti vezivnog tkiva često često utiču na jetru. Npr. hepatički poremećaji su česta komplikacija kod obolelih od sistemskog eritemskog lupusa (SLE) – povišeni nivo ALT se javlja kod 21% pacijenata, dok kod 4,4% može nastati ozbiljna hronična bolest jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis i cirozu jetre (*Runyon i sar.*, 1980; *Abraham i sar.*, 2004).

Dakle, na jetru mogu uticati različite sistemske bolesti, iako primarno zahvataju druge organe. U takvim uslovima, hepatotoksični potencijal primenjene farmakoterapije zahteva dodatnu pažnju. Iako se saniranje hepatičkih poremećaja postiže lečenjem osnovne bolesti, u određenim slučajevima moguće su komplikacije i nastanak teških

oštećenja jetre i fulminantne hepatičke insuficijencije, kada su potrebne intenzivne intervencijske mere.

5.4.3 Uticaj upotrebe alkohola

Glavna karakteristika rezultata dobijenih istraživanjem slučajeva Et-DILI jeste dominacija muškog pola i najveća učestalost prijavljivanja alkohola u kombinaciji sa paracetamolom.

Dominacija muškog pola u prijavama Et-DILI predodređena je većom prevalencom alkoholizma u muškoj nego u ženskoj populaciji (M-21% vs. Ž-5,1% u populaciji uzrasta 25-64 godina) (Walter i sar., 2003). Sa druge strane, poznato je da su žene osetljivije na efekte etanola i podložnije razvoju težih formi toksičnosti (Ceylan-Isik i sar., 2010), što potvrđuje dobijeni rezultat veće učestalosti fatalnog ishoda Et-DILI kod žena nego kod muškaraca u sprovedenom istraživanju *VigiBase*TM.

Efekti akutne i hronične upotrebe alkohola na hepatotoksičnost **paracetamola** su dobro okarakterisani (Schmidt i sar., 2002). Interakcija alkohola i paracetamola na nivou CYP 2E1 enzima je kompleksna. Usled indukcije enzima CYP 2E1 izazvane alkoholom, stimulisana je sinteza NAPQI, toksičnog metabolita paracetamola, što povećava njegov hepatotoksični potencijal. Međutim, pri akutnom unosu alkohola, njegovim kompetitivnim vezivanjem za CYP 2E1, ovaj oksidativni put paracetamola je inhibiran. Prema tome, efekti etanola na nivou enzima CYP 2E1 mogu značajno potencirati hepatotoksičnost paracetamola samo ukoliko je lek primenjen u trenutku kada je nivo alkohola u krvi opao, a efekti indukcije CYP 2E1 još uvek traju. Drugi važan vid interakcije alkohola sa paracetamolom dešava se na nivou mitohondrija. Naime, sprečavanjem procesa preuzimanja GSH iz citozola, etanol smanjuju rezerve GSH u mitohondrijama, što je osnova mitohondrijalne toksičnosti paracetamola koja rezultira razvojem DILI (DeLeve, 2007).

Osim paracetamola, dobijeni rezultati istraživanja *VigiBase*TM ukazuju na visoku stopu prijavljivanja **diazepama** i **alprazolama** u slučajevima Et-DILI. U literaturi je dobro okarakterisana istovremena primena alkohola i benzodiazepina koju karakteriše nastanak složenih farmakokinetičkih interakcija (Tanaka, 2002). Dominantna klinička manifestacija ove interakcije je depresija respiratorne funkcije, ali mehanizmi i kliničke

posledice kombinovane primene alkohola i benzodiazepina mogu zavisiti od količine i vremena uzimanja alkohola, kao i od istovremene upotrebe drugih lekova.

Uloga alkohola u razvoju idiosinkratskog DILI je nedovoljno jasna. Upotreba alkohola je prema kriterijumima CIOMS/RUCAM kauzalne metode svrstan u grupu faktora rizika, iako su dokazi o povećanju rizika od DILI pri upotrebi alkohola zapravo oskudni, osim za pojedine lekove, npr. **metotreksat**, **izoniazid** ili **halotan** (*Chalasan i Björnsson, 2010*). Rezultati raspoloživih studija koji potvrđuju povezanost primene alkohola sa rizikom od idiosinkratskog DILI mogu delom odražavati i uticaj faktora ishrane i godina pacijenta (*Chalasan i Björnsson, 2010*).

Potrebna su dodatna istraživanja radi razumevanja uticaja alkohola na razvoj idiosinkratskog DILI.

5.5 Geografske razlike

U istraživanju *VigiBase*TM uočene su izrazite razlike u stopi prijavljivanja između zemalja. Osim u prijavljivanju HH, najveći doprinos globalnoj bazi ICSR dale su **SAD** (u slučajevima DIHF i Et-DILI sa preko 70%). Ove razlike između zemalja potiču od nejednakog razvoja sistema farmakovigilance, kao i usled geografskih varijabilnosti u upotrebi lekova i prevalenci bolesti. Dodatno, na strukturu prijave u globalnoj bazi mogu uticati demografske i sociološke karakteristike pojedinih zemalja, što treba imati u vidu pri tumačenju dobijenih rezultata.

Literaturni podaci opisuju geografske specifičnosti u prijavljivanju suspektnih hepatotoksičnih agenasa. Tako su u Zapadnim zemljama kao lekovi koji su glavni prouzrokovatori DILI označeni antibiotici, antiepileptici i psihotropni lekovi. Moguća su određena odstupanja između SAD i evropskih zemalja usled razlika u odobrenim lekovima i propisivačkoj praksi. Sa druge strane, prijavljivanje DILI u azijskim zemljama češće se povezuje sa primenom BLiDS nego konvencionalnih lekova (*Fontana i sar., 2010*).

U sprovedenim istraživanjima uočene su geografske razlike u učestalosti prijavljivanja hepatotoksičnosti visokih doza paracetamola što može biti uslovljeno različitom dostupnošću ovog leka u pojedinim zemljama, ali i njihovim sociološkim

karakteristikama. U literaturi su opisane geografske razlike u prijavljivanju idosinkratske hepatotoksičnosti nimesulida. Kako je hepatotoksičnog ovog predstavnika NSAIL prijavljivana sa različitom učestalošću u pojedinim zemljama EU, sprovedene su različite regulatorne mere, od strogih revizija SPC-a koje su uključivale i ograničenje indikacija, do povlačenja sa tržišta (npr. Finska, Španija, Irska) (www.ema.europa.eu).

Najveći broj prijava HH u *VigiBase*TM potiče iz **Nemačke**, što je razlika u odnosu na dominaciju SAD u sveukupnoj stopi prijavljivanja NR. Nemačka važi za zemlju sa najvećom potrošnjom biljnih proizvoda po glavi stanovnika (*Ernst*, 2004). Jedna studija je pokazala da preko 70% nemačkog stanovništva koristi proizvode na bazi materije iz prirode (*natural medicines*) (*Tuffs*, 2002). Osim toga, između zemalja postoje značajne razlike u procedurama kategorizacije, odobravanja i praćenja biljnih proizvoda (*Stickel i sar.*, 2005). Moguće objašnjenje evidentnih nemačkih rezultata u prijavljivanju HH je činjenica da je u ovoj zemlji za nadležnost u datoj oblasti, koja uključuje i prikupljanje dobrovoljno prijavljenih NR na biljne proizvode, definisana Komisija E u okviru regulatorne nemačke agencije (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM*) (http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html).

5.6 Nedostaci istraživanja

Spontano prijavljivanje NR omogućava detekciju signala i „sugeriše“ nove bezbednosne informacije o leku, što je posebno važno za otkrivanje retkih NR poput hepatotoksičnosti. Međutim, postoji nekoliko ograničavajućih faktora retrospektivnog opservacionog istraživanja spontano prijavljenih NR.

Poznati nedostatak u sistemima farmakovigilance svih zemalja je niska ili nedovoljna stopa prijavljivanja NR (*underreporting*). Kvalitet prijavljenih ICSR je varijabilan i određeni podaci mogu nedostajati (npr. pol i/ili uzrast pacijenta). Zbog nepoznavanja podataka o upotrebi lekova i broju pacijenata tretiranih lekom, nije moguće proceniti apsolutnu učestalost ispoljavanja NR.

Zbog nepotpune dokumentovanosti analiziranih ICSR i nemogućnosti njihove dopune dodatnim informacijama, procena NR nije sprovedena na nivou individualnih slučajeva, već su podaci analizirani kumulativno. Iz tih razloga, izostala je standardna procena kauzaliteta što značajno ograničava pouzdano izvođenje zaključaka na osnovu dobijenih

rezultata. Bez procene kauzaliteta nije moguće isključiti doprinos konkomitantnih lekova i BLiDS ili postojećih oboljenja razvoju hepatotoksičnosti u analiziranim slučajevima.

U nedostatku detaljnijih kliničkih i laboratorijskih podataka, nije bilo moguće analizirati fenotipske karakteristike DILI u prijavljenim slučajevima. Sprovođenjem kumulativne analize podataka nisu uzeti u obzir različiti mehanizmi nastanka DILI.

Polazeći od uverenja da je nastanak HR određen interakcijom većeg broja faktora rizika (uzrast, pol, polifarmacija, osnovne bolesti, spoljašnji i genetski faktori) (*Abboud i Kaplowitz, 2007*), rasvetljavanje pojedinačnih uticaja moguće je samo na osnovu kontrolisanih studija sa velikim brojem ispitanika.

Imajući u vidu različit nivo dokaza, potreban je poseban oprez pri poređenju rezultata dobijenih u istraživanjima spontano prijavljenih slučajeva i velikim studijama sa rigoroznijim metodološkim pristupom.

6. ZAKLJUČCI

U bazi spontanijh prijavi SZO tokom desetogodišnjeg perioda 01.01.2000-31.12.2009. godine, ispoljavanje teških hepatotoksičnih reakcija najčešće je prijavljivano za sledeće lekove: paracetamol, troglitazon, valproinska kiselina, atorvastatin, rosiglitazon, nevirapin i stavudin, odnosno grupe lekova: analgetici, antineoplastici i antibiotici. Iako je baza spontanijh prijavi neželjenih reakcija Republike Srbije mala, rezultati njenog pretraživanja uporedivi su sa podacima zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance. Antiinfektivni lekovi, lekovi koji deluju na nervni sistem i biljni dijetetski suplementi su tri najzastupljenije suspektne grupe u slučajevima hepatotoksičnosti prijavljenim na teritoriji Srbije.

Zastupljenost određenog pola i uzrasta pacijenata u prijavama hepatotoksičnih reakcija zavisi od suspektnog leka i/ili klase lekova. Određene grupe pacijenata mogu biti izložene većem riziku od razvoja DILI. Razlike u zastupljenosti određenog pola i/ili starosne kategorije pacijenata u prijavama hepatotoksičnih reakcija mogu biti uslovljene prevalencom bolesti i komorbiditeta, upotrebom lekova i geografskim razlikama.

U kombinaciji sa alkoholom, različite grupe lekova mogu delovati hepatotoksično, a najveći broj prijavi zabeležen je za lekove koji deluju na nervni sistem. Lekovima izazvano oštećenje jetre pri istovremenoj primeni alkohola je češće prijavljivano kod muškaraca, ali je ženski pol imao veći rizik od fatalnog ishoda hepatotoksične reakcije. Uloga alkohola u razvoju idiosinkratskog DILI je nedovoljno jasna, te identifikovani lekovi u prijavljenim slučajevima i njihove karakteristike predstavljaju značajnu osnovu budućim istraživanjima ovog problema.

Među biljnim vrstama, najveći broj slučajeva hepatotoksičnosti u bazi SZO prijavljen je za *Cimicifuga racemosa*, *Chelidonium majus*, *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum* i *Ginkgo biloba*.

Lekovi za koje je hepaticka insuficijencija kao neočekivana reakcija prijavljena u nekoliko desetina slučajeva zahtevaju dodatno ispitivanje uz odgovarajuću procenu kauzaliteta, a potreban je i kritički osvrt na postojeći tekst SPC-a ovih lekova (ciklofosamid, talidomid, gabapentin, fenitoin, vinkristin, ibuprofen, citarabin, olanzapin, peginterferon-alfa 2b, oksikodon i pioglitazon).

Sučajevi hepatotoksičnih reakcija u kojima su prijavljene suspektne biljne vrste *Hypericum perforatum* i *Ginkgo biloba* procenjeni su neočekivanim i zahtevaju dodatno ispitivanje.

Evidentirani slučajevi hepatotoksičnosti biljaka ukazuju da je potreban rigorozniji pristup kategorizaciji biljnih dijetetskih suplemenata i definisanju regulatornih procedura kojima se odobrava njihov promet, kao i implementacija fitofarmakovigilance.

7. LITERATURA

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Drug Safety* 2007; 30: 277-94.
2. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 123-29.
3. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety* 2008; 31: 21-37.
4. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006; 15:156-64.
5. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Safety* 2006; 29: 587-98.
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
7. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Vega MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13: 329-40.
8. Aronson JK. Meyler's side effects of herbal medicines. Amsterdam: Elsevier B.V; 2009.
9. Australian Therapeutic Goods Administration. New labeling and consumer information for medicines containing black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). 2007. Dostupno na: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-black-cohosh-070529.htm>. [Pristupljeno: april 2013]
10. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.

11. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Seminars in Liver Disease* 2009; 29: 337-47.
12. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II: an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993; 46: 1331-6.
13. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *Journal of Hepatology* 1990; 11: 272-6.
14. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D, Kirchner T, Hahn EG. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology* 1999; 117: 1234-37.
15. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376: 190-201.
16. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Critical Reviews in Toxicology* 2001; 31: 55-138.
17. Bigos KL, Pollock BG, Stankevich BA, Bies RR. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: an updated review. *Gender Medicine* 2009; 6: 522-43.
18. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Digestive and Liver Disease* 2006; 38: 33-8.
19. Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. 1. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005; 40: 1095-101.
20. Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 25: 1411-21.
21. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481-9. (1)

22. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica* 2008; 118: 281-90.
23. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 32: 3-13.
24. Brauer RB, Pfab K, Becker K, Berger H, Stangl M. Fulminantes Leberversagen nach Einnahme des pflanzlichen Heilmittels Kava- Kava (abstract). *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 2001; 39: 30A.
25. Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46: 465-9.
26. Carey EJ, Vargas HE, Douglas DD, et al. Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53: 1977-82.
27. Ceylan-Isik AF, McBride SM, Ren J. Sex difference in alcoholism: Who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sciences* 2010; 87: 133-8.
28. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-92.
29. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246-59.
30. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-34.
31. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 25: 1135-51.
32. Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2000; 15: 1093-9.

33. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2009; 43: 342-9.
34. Colombo ML, Bosisio E. Pharmacological activities of chelidonium majus L (Papaveraceae). *Pharmacological Research* 1996; 33: 127-34.
35. Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council.
36. Conforti A, Leone R, Ghiotto E, Velo G, Moretti U, Venegoni M, Bissoli F. Spontaneous reporting of drug-related hepatic reactions from two Italian regions (Lombardy and Veneto). *Digestive and Liver Disease* 2000; 32: 716–23.
37. Coppens P, Delmulle L, Gulati O, Richardson D, Ruthsatz M, Sievers H, Sidani S; European Botanical Forum. Use of botanicals in food supplements. Regulatory scope, scientific risk assessment and claim substantiation. 2005. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2006; 50: 538-54.
38. Dabak V, Kuriakose P. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2009; 63: 583-5.
39. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, Daly MJ, Goldstein DB, John S, Nelson MR, Graham J, Park BK, Dillon JF, Bernal W, Cordell HJ, Pirmohamed M, Aithal GP, Day CP; DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature Genetics* 2009; 41: 816-9.
40. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries *Journal of Clinical Epidemiology* 1993; 46: 1323–30.
41. Davies LP, Drew CA, Duffield P, Johnston GA, Jamieson DD. Kavapyrones and resin: studies on GABAA, GABAB and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacology & Toxicology* 1992; 71: 120–6.

-
42. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 58: 71-80.
43. De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 24: 1187-95.
44. DeLeve LD. Risk factors for drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, ed. Drug-induced liver disease. New York, NY: Informa; 2007.
45. Directive 2001/83/EC on the community code relating to medicinal products for human use.
46. Directive 2010/84/EU amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
47. Domínguez Jiménez JL, Pleguezuelo Navarro M, Guiote Malpartida S, Fraga Rivas E, Montero Alvarez JL, Poyato González A. Hepatotoxicity associated with Hypericum (St. John's wort). *Gastroenterology & Hepatology* 2007; 30: 54-5.
48. Dunn GD, Hayes P, Breen KJ, Schenker S. The liver in congestive heart failure: a review. *American Journal of the Medical Sciences* 1973; 265: 174-89.
49. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, Didier Samuel, Jacques Belaiche, Claude Degott, Henri Bismuth, Jacques Belghiti, Serge Erlinger, Bernard Rueff, Jean Pierre Benhamou. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995; 21: 929–32.
50. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in nonalcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 135–41.
51. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma, 2010. EMA/HMPC/3968/2008 Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100981.pdf [Pristupljeno: april 2013]

52. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba. EMA/HMPC/369801/2009 Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2011/01/WC500100938.pdf [Pristupljeno: april 2013]
53. EMA. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Chelidonium majus* L., herba. EMA/HMPC/369801/2009 Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-HMPC_assessment_report/2012/01/WC500120711.pdf [Pristupljeno: april 2013]
54. EMA. Good pharmacovigilance practices. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c#section2 [Pristupljeno: april 2013]
55. EMA. Public statement on *Chelidonium majus* L., herba. EMA/HMPC/743927/2010. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2012/01/WC500120714.pdf [Pristupljeno: april 2013]
56. Ernst E. Challenges for phytopharmacovigilance. *Postgraduate Medical Journal* 2004; 80: 249-50.
57. Escher M, Giostra E. Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *British Medical Journal* 2001; 322: 139.
58. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transplantation* 2007; 13: 1389-95.
59. FDA. Eulexin[®]: product information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/18554s231bl.pdf [Pristupljeno: april 2013]
60. FDA. Mylotarg[®]: product information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021174s0201bl.pdf [Pristupljeno: april 2013]

-
61. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 2006; 600: 46-57.
62. Fong TL, McHutchison JG, Reynolds TB. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. A case series analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1992; 14: 240-4.
63. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52: 730-42.
64. Foo H, Gottlieb T. Lack of cross-hepatotoxicity between voriconazole and posaconazole. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 803-5.
65. Foster KJ, Griffith AH, Dewbury K, Price CP, Wright R. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal* 1980; 56: 767-72.
66. Foster S. Black cohosh: Cimicifuga racemosa: a literature review. *HerbalGram* 1999; 45: 35-50.
67. Fowler R, Imrie K. Thalidomide-associated hepatitis: a case report. *American Journal of Hematology* 2001; 66: 300-2.
68. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology* 2010; 7: 653-60.
69. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *Journal of Internal Medicine* 1992; 232: 133-8.
70. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacology & Therapeutics* 1995; 67: 101-54.
71. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu J, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the characteristics of safety withdrawal of prescription drugs from worldwide pharmaceutical markets-1960 to 1999*. *Drug Information Journal* 2001; 35: 293-317.

72. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39: 64-7.
73. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM). Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 683-91.
74. Gardiner P, Graham R, Legedza AT, Ahn AC, Eisenberg DM, Phillips RS. Factors associated with herbal therapy use by adults in the United States. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2007; 13: 22-9.
75. Gitlin N, Serio KM. Ischemic hepatitis: widening horizons. *American Journal of Gastroenterology* 1992; 87: 831-6.
76. Gopaul S, Farrell K, Abbott F. Effects of age and polytherapy, risk factors of valproic acid (VPA) hepatotoxicity, on the excretion of thiol conjugates of (E)-2,4-diene VPA in people with epilepsy taking VPA. *Epilepsia* 2003; 44: 322-8.
77. Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: 154-9.
78. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, Fromenty B, Feldmann G, Pessayre D. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *American Journal of Physiology* 1995; 268: G107-5.
79. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, Wedemeyer H, Manns MP, Schneider AS. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6: 339-45.
80. Hanje AJ, Shamp JL, Thomas FB, Meis GM. Thalidomide-induced severe hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1018-22.
81. Hargreave M, Andersen TV, Nielsen A, Munk C, Liaw KL, Kjaer SK. Factors associated with a continuous regular analgesic use - a population-based study of more

- than 45,000 Danish women and men 18-45 years of age. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 65-74.
82. Hartleb M, Biernat L, Kochel A. Drug-induced liver damage - a three-year study of patients from one gastroenterological department. *Medical Science Monitor* 2002; 8: CR292-6.
83. Herbal Medicinal Products Committee (HMPC). Assessment of case reports connected to herbal medicinal products containing Cimicifuga racemosa rhizome (black cohosh, root), 2007. EMEA/HMPC/269258/2006 Rev. 1 Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500074167.pdf [Pristupljeno: april 2013]
84. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2009; 4: 136-46.
85. <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp> [Pristupljeno: april 2013]
86. http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html [Pristupljeno: april 2013]
87. <http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i> [Pristupljeno: april 2013]
88. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm> [Pristupljeno: april 2013]
89. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm> [Pristupljeno: april 2013]
90. <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=21616> (Pristupljeno: april 2013)
91. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98082&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7326> [Pristupljeno: april 2013]
92. Hull M, Jones R, Bendall M. Fatal hepatic necrosis associated with trazodone and neuroleptic drugs. *British Medical Journal* 1994; 309: 378.
93. Humberston CL, Akhtar J, Krenzelok EP. Acute hepatitis induced by Kava Kava, an herbal product derived from piper methysticum (abstract). *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 2003; 41: 109-13.

94. Hummer M, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Miller C, Fleischhacker WW.. Hepatotoxicity of clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997; 17: 314-7.
95. Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Laporte JR; Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *Journal of Hepatology* 2002; 37: 592-600.
96. ICH E2D guideline. Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, November 2003. Dostupno na: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf [Pristupljeno: april 2013]
97. Isacson D, Bingefors K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *European Journal of Anaesthesiology – Supplement* 2002; 26 :5-15.
98. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicological Sciences* 2006; 89: 31-41.
99. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences* 2002; 65: 166-76.
100. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Unaid report on the global aids epidemic 2010. http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf [Pristupljeno: april 2013]
101. Jones JK. Determining causation from case reports. In Strom BL ed. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons. 2005; 557-70.
102. Jussofie A, Schmiz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from piper methysticum as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology* 1994; 116: 469–74.
103. Kanai S, Honda T, Uehara T, Matsumoto T. Liver function tests in patients with bacteremia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008; 22: 66-9.

104. Kaplowitz N. Drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, ed. Drug-induced liver disease. New York, NY: Informa; 2007.
105. Kelly JP, Kaufman DQ, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165: 281-6.
106. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 902-7.
107. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10: 224-31.
108. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist* 2001; 6: 162-76.
109. Knotek K, Verner V, Chaloupkova P, Kokoska L. Prevalence and use of herbal products in the Czech Republic: over-the-counter survey among adult pharmacies clients. *Complementary Therapies in Medicine* 2012; 20: 199-206.
110. Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Dietl KH, Herbst H, Domschke W, Lerch MM. Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava (article in German). *German Medical Weekly* 2001;126: 970-2.
111. Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003; 108: 163-74.
112. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008; 47: 2003-9.
113. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *Journal of Hepatology* 2000; 32 (Suppl 1): 77-88.
114. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *Journal of Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 47-51.
115. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group.

- Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
116. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease* 2007; 11: 525–48.
117. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 474–85.
118. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Canadian Journal of Anesthesia* 2007; 54: 917–21.
119. Leist M, Single B, Castoldi AF, Kühnle S, Nicotera P. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *Journal of Experimental Medicine* 1997; 185: 1481-6.
120. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38: 3-11.
121. Levesque E, Bradette M. Hepatotoxicity as a rare but serious side effect of thalidomide. *Annals of Hematology* 2009; 88: 183-4.
122. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R; Pravastatin in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology* 2007; 46: 1453–63.
123. Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen- induced hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 2006; 2: 493–503.
124. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodriguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martinez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender. *Hepatology* 2009; 49: 2001-9.

125. Lucena MI, Andrade RJ, Vicioso L, González FJ, Pachkoria K, García-Muñoz B. Prolonged cholestasis after raloxifene and fenofibrate interaction: a case report. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12: 5244–46.
126. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008; 22: 141-58.
127. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, Day CP, Ruiz-Cabello F, Donaldson PT, Stephens C, Pirmohamed M, Romero-Gomez M, Navarro JM, Fontana RJ, Miller M, Groome M, Bondon-Guitton E, Conforti A, Stricker BH, Carvajal A, Ibanez L, Yue QY, Eichelbaum M, Floratos A, Pe'er I, Daly MJ, Goldstein DB, Dillon JF, Nelson MR, Watkins PB, Daly AK; Spanish DILI Registry; EUDRAGENE; DILIN; DILIGEN; International SAEC. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141: 338-47.
128. Maddrey WC. Clinicopathological patterns of drug-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, ed. Drug-induced liver disease. New York, NY: Informa; 2007.
129. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Current Gastroenterology Reports* 2011; 13: 65-71.
130. Mahady GB, Low Dog T, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Sarma DN. United States Pharmacopeia review of the black cohosh case reports of hepatotoxicity. *Menopause* 2008; 15: 628-38.
131. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Advances in Internal Medicine* 1997; 42: 453–83.
132. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008; 134: 1641-54.
133. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, Forlani G, Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *American Journal of Medicine* 1999; 107: 450-55

134. McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 1574-83.
135. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61: 135-43.
136. Meyboom R, Hekster Y, Egberts A, Gribnau F, Edwards R. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1997; 17: 374-89.
137. MHRA. Cyproterone Acetate: summary of product characteristics. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-unit1/documents/websiteresources/con2023735.pdf> [Pristupljeno: april 2013]
138. Miljković M, Petronijević M. Kauzalna povezanost neželjenog događaja sa lekom (*Causal relationship between adverse event and drug*). *Pharmaca Serbica* 2009; 1: 27-36.
139. Miljković M. Procena kauzalne povezanosti oštećenja jetre sa suspektnim lekom [doktorska disertacija]. Univerzitet odbrane u Beogradu; 2011.
140. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N; Drug-Induced Liver Injury Network. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011; 53: 182-9.
141. Mudawi HMY, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Digestive Diseases and Sciences* 2007; 52: 3266-69.
142. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause* 2011;18: 366-75.
143. Natural Health Products Directorate. Black cohosh. 2007. Dostupno na: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licenprod/monograph/cohosh-grappes_fact-fiche-eng.php [Pristupljeno: april 2013]

144. Navarro V. Hepatic adverse event nomenclature document [online], 2005. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm080336.htm> [Pristupljeno: april 2013]
145. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 731–9.
146. Nelson SD, Bruschi SA. Mechanisms of acetaminophen-induced liver disease. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, ed. Drug-induced liver disease. New York, NY: Informa; 2007.
147. Nerurkar PV, Dragull K, Tang CS. In vitro toxicity of kava alkaloid, pipermethystine, in HepG2 cells compared to kavalactones. *Toxicological Sciences* 2004; 79: 106-11.
148. Neutel CI, Walop W. Drug Utilization by Men and Women: Why the Differences? *Drug Information Journal* 2005; 39: 299–310.
149. Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety* 2005; 28: 53-66.
150. Nuntanakorn P, Jiang B, Einbond LS, Yang H, Kronenberg F, Weinstein IB, Kennelly EJ. Polyphenolic constituents of *Actaea racemosa*. *Journal of Natural Products* 2006; 69: 314-8.
151. Nygaard B. Hyperthyroidism. *American Family Physician* 2007; 76: 1014-16.
152. Olsen LR, Grillo MP, Skonberg C. Constituents in kava extracts potentially involved in hepatotoxicity: a review. *Chemical Research in Toxicology* 2011; 24: 992-1002.
153. Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, Takaki T, Osawa T, Yamamoto K, Itoshima T. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatology Research* 2009; 39: 546–52.
154. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137: 947-54.

155. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1046-60.
156. Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 342-57.
157. Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biology and Toxicology* 1999; 15: 367-73.
158. Piccolo P, Gentile S, Alegiani F, Angelico M. Severe drug induced acute hepatitis associated with use of St John's wort (*Hypericum perforatum*) during treatment with pegylated interferon α . *BMJ Case Rep* 2009; doi: 10.1136/bcr.08.2008.0761
159. Pillans PI. Drug associated hepatic reactions in New Zealand: 21 years experience. *New Zealand Medical Journal* 1996; 109: 315-9.
160. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20: 84-9.
161. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove. Sl.glasnik RS br. 64/2011.
162. Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda. Sl. glasnik RS br. 45/10.
163. Prescribing information for vincristine (Marqibo) Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202497s000lbl.pdf [Pristupljeno: april 2013]
164. Pugh AJ, Barve AJ, Falkner K Patel M, McClain CJ. Drug-induced hepatotoxicity or drug-induced liver injury. *Clinics in Liver Disease* 2009; 13: 277-94.
165. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
166. Regulation (EU) No 1235/2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and

- veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products.
167. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-76.
 168. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40: 753-7.
 169. Ross A, Friedman LS. The liver in systemic disease. In: Bacon BR, O'Grady JG, Di Bisceglie AM, Lake JR, editors. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Ltd, 2006: 537-47.
 170. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *American Journal of Medicine* 1980; 69: 187-94
 171. Russmann S, Barguil Y, Cabalion P, Kritsanida M, Duhet D, Lauterburg BH. Hepatic injury due to traditional aqueous extracts of kava root in New Caledonia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003; 15: 1033-6.
 172. Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16: 3041-53.
 173. Russmann S, Lauterburg BH, Helbling A. Kava hepatotoxicity. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135: 68-9.
 174. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transplantation* 2004; 10: 1018-23.
 175. Salmela PI, Sotaniemi EA, Niemi M, Maentausta O. Liver function tests in diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 248-54.
 176. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Ahmad I, Niazi AK, Dilshad A. Predictors of fatal outcome in fulminant hepatic failure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons* 2006; 16: 112-16.

-
177. Saß M, Schnabel S, Kroßger J, Liebe S, Schareck WD. Akutes Leberversagen durch Kava-Kava - eine seltene Indikation zur Lebertransplantation (abstract). *Zeitschrift Fur Gastroenterologie* 2001; 39: 29A.
178. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35: 876-82.
179. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. *Clinical Liver Disease* 2007; 11: 577-96.
180. Seeman MV. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1324-33.
181. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-5.
182. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 140: 513-8.
183. Shimizu Y. Liver in systemic disease. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 4111-9.
184. Sidiq H, Ankoma-Sey V. HIV-related liver disease: infections versus drugs. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006; 35: 487-505.
185. Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia* 2008; 79: 401-18.
186. SPC for paracetamol (Panadol / Paracetamol Capsules). Dostupno na: <http://emc.medicines.org.uk> [Pristupljeno: april 2013]
187. SPC for rituximab (MabThera). Dostupno na: <http://emc.medicines.org.uk> [Pristupljeno: april 2013]
188. SPC for sevoflurane (Sevoflurane). Dostupno na: <http://emc.medicines.org.uk> [Pristupljeno: april 2013]
189. SPC for thalidomide (Celgene). Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21005/SPC/Thalidomide+Celgene+50+mg+Hard+Capsules/> [Pristupljeno: april 2013]

190. SPC for valproic acid/valproate (Epilim Chrono). Dostupno na: <http://emc.medicines.org.uk> [Pristupljeno: april 2013]
191. SPC for Vincristine Sulphate 1 mg/ml Injection. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/7298/SPC/Vincristine+Sulphate+1+mg+ml+Injection/> [Pristupljeno: april 2013]
192. Spelberg B, Rieg G, Bayer A, Edwards JE Jr. Lack of cross hepatotoxicity between fluconazole and voriconazole. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1091–3.
193. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465–71.
194. Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, Bulst S, Watkins PB, Fontana RJ, Day CP, Chinnery PF. Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 2010; 52: 1791-6.
195. Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, Schuppan D. Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma). *Journal of Hepatology* 2003; 39: 62-7. (1)
196. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver International* 2011; 31: 595-605.
197. Stickel F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity. *Journal of Hepatology* 2005; 43: 901-10.
198. Stickel F, Seitz HK, Hahn EG, Schuppan D. Acute Hepatitis Induced by Greater Celandine. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2003; 38: 565–8.
199. Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Necrotizing hepatitis after taking herbal medication. *German Medical Weekly* 1998; 123: 1410–14.
200. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 2002; 40: 69-75.
201. Teschke R, Qiu SX, Xuan TD, Lebot V. Kava and Kava Hepatotoxicity: Requirements for Novel Experimental, Ethnobotanical and Clinical Studies Based on a Review of the Evidence. *Phytotherapy Research* 2011; 25: 1263–74.

-
202. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Drug Investigation* 2006; 26: 55–62.
203. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1217-27.
204. Tryndyak VP, Muskhelishvili L, Kovalchuk O, Rodriguez-Juarez R, Montgomery B, Churchwell MI, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Effect of long-term tamoxifen exposure on genotoxic and epigenetic changes in rat liver: implications for tamoxifen-induced hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1713-20.
205. Tuffs A. Three out of four Germans have used complementary or natural remedies. *British Medical Journal* 2002; 325: 990.
206. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicologic Pathology* 2007; 35: 780–5.
207. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2007; 47: 513-39.
208. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010: With Special Feature on Death and Dying. Hyattsville, MD. 2011. Distupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hs/hs10.pdf#094> [Pristupljeno: april 2013]
209. VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, 2008.
210. Walter H, Gutierrez K, Ramskogler K, Hertling I, Dvorak A, Lesch OM. Gender-specific differences in alcoholism: implications for treatment. *Archives of Women's Mental Health* 2003; 6: 253-8.
211. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, Sangfelt P, Danielsson A, Sandberg-Gertzén H, Löf L, Prytz H, Björnsson E. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *Journal of Internal Medicine* 2007; 262: 393-401.
212. WHO Collaborating Center for drugs statistics methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily dose (DDDs) for plain

- substances. Oslo: World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2005.
213. WHO Technical Report No 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centres. Geneva, 1972. Dostupno na: <http://who-umc.org/graphics/24756.pdf> [Pristupljeno: april 2013]
214. WHO. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre, 2000. Dostupno na: <http://www.who-umc.org/graphics/24747.pdf> [Pristupljeno: april 2013]
215. WHO. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products, 2002. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf> [Pristupljeno: april 2013]
216. WHO. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems, 2004. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf> [Pristupljeno: april 2013]
217. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 23-31.
218. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, Wainwright S, Villamil FG, Katkov WN, Michieletti P, Wanless IR, Stermitz FR, Beck JJ, Vierling JM. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 729-35.
219. World Health Organization Collaborating Center for drugs statistics methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily dose (DDDs) for plain substances. Oslo: World Health Organization Collaborating Center for Drug statistics methodology, 2005.
220. www.who-umc.org [Pristupljeno: april 2013]

-
221. Yang L, Wang CZ, Ye JZ, Li HT. Hepatoprotective effects of polyphenols from Ginkgo biloba L. leaves on CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia* 2011; 82: 834-40.
222. Yapar K, Cavaşoğlu K, Oruç E, Yalçın E. Protective role of Ginkgo biloba against hepatotoxicity and nephrotoxicity in uranium-treated mice. *Journal of Medicinal Food* 2010; 13: 179-88.
223. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Sl. glasnik RS, br. 30/2010.
224. Zhou P, Gross S, Liu JH, Yu BY, Feng LL, Nolte J, Sharma V, Piwnicka-Worms D, Qiu SX. Flavokawain B, the hepatotoxic constituent from kava root, induces GSH-sensitive oxidative stress through modulation of IKK/NF-kappaB and MAPK signaling pathways. *FASEB Journal* 2010; 24: 4722-32.
225. Zimmerman H. Drug-induced liver disease. In: Schiff E, ed. Schiff's diseases of the liver. Baltimore (MD): Lippincott-Raven Publishers, 1999: 973-1064
226. Zizek D, Ribnikar M, Zizek B, Ferlan-Marolt V. Fatal subacute liver failure after repeated administration of sevoflurane anaesthesia. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 22: 112-5.

PRILOZI

PRILOG 1: CIOMS 1 obrazac

CIOMS FORM

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS (first, last)	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-6 REACTION ONSET			8-12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	
7 + 13 DESCRIBE REACTION(S) (including relevant tests/lab data)										<input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20 DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRO- DUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES (from/to)		19. THERAPY DURATION

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION (exclude those used to treat reaction)
23. OTHER RELEVANT HISTORY (e.g. diagnostics, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER	
	24b. MFR CONTROL NO.
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP

PRILOG 2: ICSR iz VigiBase™



Safetyreportid: _____

Print date: _____

page 1

Report information			
Type of report	Date entered into vigibase (first version)	Reporter type	Country

Patient characteristics		
Sex	Age at onset	Age group

Relevant Medical History			

Reaction(s)/Event(s)						
Id	Reported term	WHO-ART	MedDRA	Onset date	End date	Outcome
1						
2						
3						
4						
5						
6						

Causality of Drug to Reaction (CIOMS V)					

Rechallenge action (RC1): RE=Rechallenge, DI=Dose increased, NR=No rechallenge, UN=Unknown, SD=Same Dose, N/A=Not applicable
Rechallenge outcome (RC2): RR=Reaction recurred, NR=No recurrence, UN=Effect unknown, N/A=Not applicable
Dechallenge action (DC1): DW=Drug withdrawn, DR=Dose reduced, DI=Dose increased, DNC=Dose not changed, UN=Unknown, N/A=Not applicable
Dechallenge outcome (DC2): RA=Reaction abated, RI=Reaction intensified, NE=No effect observed, UN=Effect unknown, N/A=Not applicable

Suspected/Interacting Drugs: Details							
	Route	Dose	Frequency	StartDate EndDate	Duration of use	Indication	Characterization

the UPPSALA
MONITORING
CENTRE

Comp no: Manufact Report

Safetyreportid: _____

Print date:

page 2 of 3

Concomitant Drugs: Details

	Route	Dose	Frequency	StartDate EndDate	Duration of use	Indication

Drugs without reported characterization: Details

	Route	Dose	Frequency	StartDate EndDate	Duration of use	Indication
--	-------	------	-----------	----------------------	--------------------	------------

PRILOG 3: Obrazac za prijavljivanje neželjenih reakcija na teritoriji Srbije korišćen u periodu 1995-2005.

**УПИТНИК ЗА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА
ПРОГРАМ СВЕТСКЕ ЗДРАВСТВЕНЕ ОРГАНИЗАЦИЈЕ**

ПОВЕРЉИВО – САВЕЗНО МИНИСТАРСТВО ЗА РАД ЗДРАВСТВО И СОЦИЈАЛНУ ПОЛИТИКУ ИЗВЕШТАЈ О НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА НА ЛЕКОВЕ		ЗА САВЕТ О РЕАКЦИЈАМА О КОЈИМА СЕ ИЗВЕШТАВА КОНТАКТИРАТИ ЗАВОД ЗА ФАРМАЦИЈУ СРБИЈЕ	
ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ – ПРЕЗИМЕ: _____		ОСТАЛА ИМЕНА: _____	
ДАТУМ РОЂЕЊА (ИЛИ УЗРАСТ): _____		ПОЛ: М <input type="checkbox"/> Ж <input type="checkbox"/>	
ЗДРАВСТВЕНА УСТАНОВА. АПОТЕКА: _____		МАСА (кг): _____	
_____		БРОЈ ИСТОРИЈЕ БОЛЕСТИ: _____	
_____		НАДЛЕЖНИ ЛЕКАР: _____	
ЛЕК НА КОЈИ СЕ СУМЊА (Дати фабричко име и серијски број ако је познат) НАЧИН ПРИМЕНЕ: _____			
_____ ДНЕВНА ДОЗА: _____			
ПОЧЕТАК ТЕРАПИЈЕ: _____		ТЕРАПИЈСКА ИНДИКАЦИЈА (или шифра дијагнозе): _____	
ЗАВРШЕТАК ТЕРАПИЈЕ: _____			
РЕАКЦИЈЕ НА КОЈЕ СЕ СУМЊА: _____		ИЗВЕШТАВАЧ: ЛЕКАР <input type="checkbox"/> ФАРМАЦЕУТ <input type="checkbox"/> ПРЕЗИМЕ И ИМЕ: _____ АДРЕСА: _____ _____ СПЕЦИЈАЛНОСТ: _____	
ПОЧЕТАК РЕАКЦИЈЕ: _____		ТЕЛ: _____ ФАКС: _____	
ЗАВРШЕТАК РЕАКЦИЈЕ: _____		ПОТПИС: _____ ДАТУМ: _____	
ИСХОД (ФАТАЛАН, ОПОРАВАК, НАСТАВАК ЛЕЧЕЊА): _____		_____	
ИЗВЕШТАЈ ПОСЛАТИ:		Ако се желе информације о другим извештајима и вези са леком на који се сумња, означити овде <input type="checkbox"/>	
ЗАВОД ЗА ФАРМАЦИЈУ СРБИЈЕ ВОЈВОДЕ СТЕПЕ 458, 11221 БЕОГРАД тел: (011) 3972-869 факс: (011) 462-986			

ОСТАЛИ ЛЕКОВИ коришћени у последња три месеца укључујући самондијацију. Дати заштићено име лека ако је познато. Изоставити попуњавање ако није узиман ниједан други лек.	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДНЕВНА ДОЗА	ПОЧЕТАК ТЕРАПИЈЕ	ЗАВРШЕТАК ТЕРАПИЈЕ	ТЕРАПИЈСКА ИНДИКАЦИЈА (или шифра дијагнозе)
Навести додатне информације, ако су познате, укључујући историју болести, истраживања, познате алергије, могуће интеракције употребљених лекова значајне за реакцију и датум последње менструације за лекове узете током трудноће.					

П.С. Подаци које садржи испуњени извештај су тајни и употребљавање се само у сврху праћења учесталости нежељених дејстава у земљи. За испуњавање извештаја довољна је само сумња да је опажена појава нежељено дејство датих лекова. Извештаји који не садрже све тражене информације могу такође корисно послужити, па их треба, са максимумом података који су доступни, послати у Центар за праћење нежељених дејстава лекова.

PRILOG 4: Obrazac za prijavljivanje neželjenih reakcija na teritoriji Srbije korišćen u periodu 2005-2011.

Прилог 1

ПРИЈАВА НЕЖЕЉЕНИХ РЕКЦИЈА НА ЛЕК

Извештач: _____	Агенција за лекове и медицинска средства Србије	
Контакт-телефон: _____	Национални центар за фармаковигилансу	
Специјалност: _____	Адреса: _____	Телефони: _____
Потпис: _____ Датум: _____	Војводе Степе 458, 11152 Београд, Република Србија	

I. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА

1. Иницијали (шифра)	1а. Држава	2. Датум рођења			2.1. Телесна маса у кг	3. Пол	4-6. Време када су се реакције појавиле			8-12. Исход нежељених реакција
		Дан	Месец	Година		<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж	Дан	Месец	Година	<input type="checkbox"/> Смрт
7-13. ОПИС НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА (укључујући релевантна испитивања и лабораторијске налазе):										<input type="checkbox"/> Укључена или продужена хоспитализација
										<input type="checkbox"/> Трајно оштећење или инвалидност
										<input type="checkbox"/> Животна угроженост
										<input type="checkbox"/> Конгенитална аномалија
										<input type="checkbox"/> Опоравак

II. ПОДАЦИ О СУСПЕКТНОМ ЛЕКУ

14. ЛЕК ЗА КОЛИ СЕ СУМЊА ДА ЈЕ УЗРОКОВАО НЕЖЕЉЕНЕ РЕАКЦИЈЕ (заштитени назив, ИНН, облик и јачина):	20. ДА ЛИ СУ РЕАКЦИЈЕ ПРЕСТАЈЕ НАКОН ОБУСТАВЕ ЛЕКА
15. ДНЕВНА ДОЗА И РЕЖИМ ДОЗИРАЊА:	16. НАЧИН ПРИМЕНЕ ЛЕКА:
17. ИНДИКАЦИЈЕ:	21. ДА ЛИ СУ СЕ РЕАКЦИЈЕ ПОЈАВИЛЕ ПОСЛЕ ПОНОВНОГ ДАВАЊА ЛЕКА
18. ПОЧЕТАК И КРАЈ ПРИМЕНЕ ЛЕКА (од/до):	19. УКУПНО ВРЕМЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА:
	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> непознато
	<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> непознато

III. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИМ ЛЕКОВИМА

22. ИСТОВРЕМЕНО КОРИШЋЕНИ ЛЕКОВИ, ИНДИКАЦИЈЕ, ДОЗЕ И ДАТУМИ ПРИМЕНЕ - од/до (лекови коришћени за контролу реакције се не наводе):
23. ДРУГА РЕЛЕВАНТНА СТАЊА (нпр. други налази, алергије, трудноћа са последњим месецом менструације, итд.):

IV. ОСТАЛИ ПОДАЦИ

24а. НАЗИВ И АДРЕСА ПРОИЗВОЂАЧА ЛЕКА / НОСИОЦА ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ:	(КОД КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ НАВЕСТИ БРОЈ ПРОТОКОЛА, БРОЈ ОДОБРЕЊА И НАЗИВ):
24б. БРОЈ СЕРИЈЕ ЛЕКА:	
24с. ДАТУМ КАДА ЈЕ ПРОИЗВОЂАЧ / НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ / СПОНЗОР ДОБИО ОВУ ПРИЈАВУ:	24д. ИЗВОР ПОДАТАКА:
	<input type="checkbox"/> КЛИНИЧКА СТУДИЈА <input type="checkbox"/> ЛИТЕРАТУРА
	<input type="checkbox"/> ЗДРАВСТВЕНИ СТРУЧЊАК <input type="checkbox"/> ОСТАЛО
ДАТУМ ДОСТАВЉАЊА ОВЕ ПРИЈАВЕ АГЕНЦИЈИ:	25а. ВРСТА ПРИЈАВЕ
	<input type="checkbox"/> ПРВА <input type="checkbox"/> НАРЕДНА

ДОДАТНЕ ИНФОРМАЦИЈЕ МОГУ БИТИ ПРИЛОЖЕНЕ НА СЛЕДЕЋОЈ СТРАНИ СА ОЗНАКОМ ПОЉА НА КОЈЕ СЕ ОДНОСЕ!

Немојте одустати, ако вам неки подаци недостају - довољна је само сумња на нежељену реакцију. Нека вам не буде тешко да попуните образац - подаци могу бити значајни за безбедну примену лекова.

Пошаљите попуњен образац на горе наведену адресу - нису неопходни сви подаци.

BIOGRAFIJA

Marija Petronijević rođena je 27. avgusta 1978. godine u Kragujevcu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju kao đak generacije. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1997. godine i diplomirala oktobra 2003. sa prosečnom ocenom 9,68. Stručni ispit položila je decembra 2004. godine. U 2008. godini stekla je zvanje specijaliste Farmaceutske zdravstvene zaštite na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu. Tokom studija dobila je nagradu iz Fonda Kraljevine Norveške (2000. godine), nagradu Vlade Republike Srbije (2002. godine) i stipendiju Fonda Kraljevskog doma Karađorđevića (2002. godine), a nakon diplomiranja nagrade od strane Univerziteta u Beogradu i Društva medicinskih biohemičara "Ivan Berkeš". Radila je na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, i to u Institutu za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju školske 2003/04. godine kao saradnik u praktičnoj nastavi i Institutu za farmakokinetiku od februara 2005. godine do avgusta 2007. godine kao asistent-pripravnik. Od avgusta 2007. godine zaposlena je u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Doktorske studije iz farmakologije (uža oblast – farmakoepidemiologija) upisala je na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2007. godine. Marija Petronijević je bila uključena u brojne edukativne programe iz oblasti farmakovigilance, među kojima su najznačajniji realizovani u okviru projekta ALIMS-a sa francuskom regulatornom agencijom (*Twining Project between French Health Product Safety Agency (AFSSAPS) and Medicines and Medical Devices Agency of Serbia (ALIMS)*). Marija Petronijević je član Međunarodnog društva za farmakovigilancu (*International Society of pharmacovigilance - ISoP*) od 2008. godine. Organizovala je ISoP edukativne seminare održane 27-28. maja 2010. godine na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu. Predstavljala je našu zemlju na dva svetska skupa nacionalnih centara farmakovigilance u organizaciji Svetske zdravstvene organizacije – 2009. godine u Rabatu (Maroko) i 2010. godine u Akri (Gana).

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Марија М. Петронијевић

број индекса 27/07

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Фармакоепидемиолошка студија спонтано пријављених хепатотоксичних реакција на лекове и биљне дијететске суплементе

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 17.06.2013.

Марија Петронијевић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марија М. Петронијевић

Број индекса 27/07

Студијски програм Фармакологија

Наслов рада Фармакоепидемиолошка студија спонтано пријављених
хепатотоксичних реакција на лекове и биљне дијететске суплементе

Ментор проф. др Катарина Илић

Потписани/а Марија М. Петронијевић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 17.06.2013.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Фармакоепидемиолошка студија спонтано пријављених хепатотоксичних реакција на лекове и биљне дијететске суплементе

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 17.06.2013.

Марија Петровић
