

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Szanowni Państwo

Przepisy transponujące do polskiego prawa zapisy Dyrektywy 84/2010/UE zobowiązują wszystkie unijne organy kontroli leku o zadbanie o większą jawność i łatwiejszy dostęp do obiektywnej informacji o leku. Jednym z elementów tych wymagań jest prowadzenie strony internetowej poświęconej bezpieczeństwu farmakoterapii. Powinna ona zawierać treści przeznaczone zarówno dla fachowych pracowników ochrony zdrowia jak pacjentów a szerzej ujmując osób nie związanych z medycyną.

W związku z tym od tego roku Urząd Rejestracji proponuje Państwu *Biuletyn Bezpieczeństwa Leków*. Planujemy, wydawanie tego czasopisma w cyklu kwartalnym. Pierwszy numer *Biuletynu* zawiera trzy teksty.

Jeden poświęcono *niepożądanym odczynom poszczepiennym (NOP)*. Podsumowuje on zgłoszenia niepożądanych reakcji związanych z różnymi szczepionkami, jakie nadesłano do Urzędu w roku ubiegłym. Zależało nam na zabraniu głosu w dyskusji o celowości szczepień, podważanym przez niektóre środowiska, podkreślające szkody, jakie niosą za sobą szczepienia. Nie negując istnienia ryzyka towarzyszącego podaniu każdego leku, a więc także szczepionki, chcieliśmy pokazać, że odnotowane i przekazane do Urzędu w 2013 r. reakcje były z reguły przemijające i nie ocenione jako ciężkie.

Drugi tekst to *komentarz do wprowadzonych nowych przepisów*, oparty na rocznej obserwacji funkcjonowania nowych rozwiązań.

Trzeci dotyczy *stosowania leków dostępnych bez recepty (OTC)*. Zgłoszeń na temat niepożądanych reakcji łączonych z przyjmowaniem leków tej grupy mamy bardzo niewiele. Dominują opisy przypadków dotyczących produktów leczniczych wydawanych z przepisu lekarza. Nieliczne opisane i dostępne badania stanowią potwierdzenie takiego stanu w innych krajach. Działania niepożądane towarzyszące terapii lekami dostępnymi w sprzedaży odręcznej stanowią mały ułamek zgłoszeń. Jest to dobra wiadomość w kontekście stale poszerzanego asortymentu tych produktów.

Zgodnie z zapisami Rezolucji Parlamentu Europejskiego z 16 kwietnia 1996 r. samoleczenie stanowi istotny element długoterminowej polityki w zakresie ochrony zdrowia. Wpływa na kształtowanie postawy odpowiedzialności obywateli za swoje zdrowie. Świadome podejmowanie samoleczenia odciąża lekarzy (zmniejsza liczbę wizyt) i przyczynia się do istotnej redukcji wydatków zdrowotnych.

Kluczowe staje się zatem zapewnienie pacjentom bezpiecznej farmakoterapii poprzez dostęp do wiarygodnej informacji o lekach i stworzenie mechanizmów wspomagających chorego poradą farmaceutów czy lekarzy.



Grzegorz Cessak

Zmiany w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – ewolucja czy rewolucja?

Changes In The Pharmacovigilance System - Evolution Or Revolution

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *niepożądane działanie leku, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*

Streszenie

W artykule przedstawiono główne kierunki zmian w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Wskazano na rolę rzetelnej, wyczerpującej informacji o produktach leczniczych, w tym o działaniach niepożądanych leku.

Key words: *adverse drug reaction, pharmacovigilance*

Summary

In this article the main changes in the pharmacovigilance system are presented. It is stressed that complete, comprehensive medicinal products' information, including an information about adverse drug reactions plays key role in the system.

Polskie przepisy transponujące Dyrektywę 84/2010 weszły w życie w listopadzie 2013 r.; trudno zatem o w pełni uzasadnione wnioski, w jaki sposób zmienione prawo rzutuje na działanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednak śledząc dyskusję na łamach prasy fachowej i biorąc pod uwagę własne spostrzeżenia można założyć, że nowe rozwiązania zwiększą skuteczność działań dopiero w dłuższej perspektywie czasowej.

Cel podejmowanych wysiłków jest od dziesięcioleci niezmienny – jest nim efektywne wykrywanie nowych zagrożeń i reakcji na nie. W działaniu tym trzeba dążyć do współpracy wszystkich zainteresowanych stron, w tym do zaangażowania całego społeczeństwa, wykorzystywania dostępnych narzędzi, m.in. dających coraz więcej możliwości narzędzi informatycznych.

Tak jak w ubiegłych latach należy robić właściwy użytek z dostępnych danych. System od początku został stworzony dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i ich pacjentów, aby tym grupom przekazywać adekwatne informacje we właściwy sposób. Mimo upływu ponad 50 lat od powołania pierwszych systemów nadzoru, nadal nie wiadomo jak dotrzeć skutecznie z takim przekazem.

W porównaniu z latami sześćdziesiątymi czy siedemdziesiątymi XX wieku zwiększyły się znacząco ocze-

kiwania społeczne. Postęp stworzył iluzję niemal nieograniczonych możliwości medycyny. W przekonaniu tym utwierdzają ludzi liczne przypadki uratowania chorych, dla których w przeszłości nie było ratunku. Przekaz o zagrożeniach farmakoterapii przebija się ciągle słabo; stąd wywodzi się pragnienie, by leki były skuteczne i pozbawione działań niepożądanych. Wiadomo, że jest to oczekiwanie nierealne. Trzeba i można natomiast dążyć do zbierania wszystkich danych o każdym stosowanym leku.

Przed tworzeniem nowych przepisów przeprowadzono kompleksową analizę jakości i zasad funkcjonowania systemów nadzoru w poszczególnych krajach. Zdefiniowano, jakie są przeszkody w jego efektywnym funkcjonowaniu. Jedną z zasadniczych trudności był zalew niestychnanej ilości opisów przypadków, z których duża część ze względu na brak dostatecznych danych nie pozwalała na wyciągnięcie wniosków czy uzupełnienie wiedzy o leku.

Aktualne przepisy otwierają nowe furtki na pozyskanie danych dobrej jakości. Pozwalają np. na nałożenie na firmę farmaceutyczną obowiązku przeprowadzenia badania porejestracyjnego. Mogą to być badania skuteczności – o ile w okresie przed dopuszczeniem produktu leczniczego na rynek nie ma możliwości zebrania odpowiedniej liczby informacji o działaniu leku („gdy pojawiły się wątpliwości odnoszące się do

niektórych aspektów skuteczności”) [1]). Mogą to być (i zapewne częściej będą) badania bezpieczeństwa np. stawiające sobie na cel ustalenie częstości występowania określonego powikłania.

Jednym z celów nadzoru jest ocena wartości nowego leku na tle całej grupy terapeutycznej, np. porównanie częstości powikłań po starych (*warfaryna*) i nowych (*dabigatran*) lekach przeciwzakrzepowych, opisanie wad i zalet wchodzącego na rynek produktu leczniczego, opisanie jaki pacjent ma szansę odnieść największe korzyści z jego stosowania, a jaki powinien go unikać. Mówiąc innymi słowy - istotna jest, i zawsze była, identyfikacja czynników ryzyka. Zwykle dane takie gromadzi się w okresie porejestracyjnym, szczególnie w odniesieniu do zagrożeń występujących rzadko, których ze względu na ograniczenia, jakim podlegają badania kliniczne są nie do zidentyfikowania w okresie przedrejestracyjnym.

Zapewne należałoby zastanowić się nad prowadzeniem badań, gdy lek ma nową strukturę chemiczną, nowy mechanizm działania lub gdy nie ma pewności co do klinicznego znaczenia danych o toksyczności z badań na zwierzętach, gdy istnieje potrzeba potwierdzenia lub wykluczenia zagrożeń obserwowanych w badaniach klinicznych czy wychwyconych w czasie monitorowania spontanicznego itd.

Ważna może okazać się także obserwacja, czy lek bywa stosowany poza zaaprobowanymi wskazaniami, by ocenić efektywność zaproponowanych i wdrożonych metod minimalizacji ryzyka. Są to wszystko kwestie znane, ponieważ badania epidemiologiczne prowadzone są od lat, ich metodologia i zakres są dobrze poznane. Brak jest natomiast szczegółowych wytycznych odnoszących się do metodologii prowadzenia porejestracyjnych badań skuteczności.

Z obserwacji od wprowadzenia nowych przepisów wynika, że większość badań porejestracyjnych toczy się jednocześnie w kilku państwach członkowskich. Wówczas ich ocena leży w gestii unijnego Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Część z nich prowadzona jest w związku z wypełnieniem warunków decyzji Komisji Europejskiej. Z dużym prawdopodobieństwem można przewidywać, że takim trybem będą prowadzone przyszłe porejestracyjne badania skuteczności, które prawdopodobnie będą dotyczyć przed wszystkim leków nowych. Ważnym wprowadzonym przepisem jest wymóg publikacji danych o wszystkich badaniach, również tych, których wyniki nie są korzystne dla leku. Jest to szczególnie istotne ze względów etycznych - by nikt nie próbował powtarzać zbliżonego eksperymentu, narażając

jąc jego uczestników na hipotetyczne, podobne ryzyko.

Rozwiązaniem nowym, mającym na celu realizację w tym samym czasie, we wszystkich państwach członkowskich pilnych działań dotyczących istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, jest pilna procedura unijna. Trzeba sobie jednak zdawać sprawę, że nie wszystkie wspólne rozwiązania są równie przydatne i skuteczne we wszystkich krajach. Istnieją bowiem różnice w poziomie i organizacji służby zdrowia czy agencji rejestracyjnych.

Szczególną rangę nadano zbieraniu danych o lekach nowych (innowacyjnych) oraz wybranych produktach wymagających ponownej oceny. Ulotki przyłkowe takich produktów oznaczone są obecnie symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Zawierają także zdanie wyjaśniające konieczność monitorowania działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu tych leków. Nie jest to pomysł nowy, ponieważ od lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku zbierano dane o wybranych lekach w Wielkiej Brytanii, nazywając to działanie intensywnym monitorowaniem. Ulotki tych leków oznaczane były właśnie symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Monitorowanie intensywne okazało się efektywne w wykrywaniu nowych zagrożeń. Trudno się temu dziwić, bo monitorowanie takie jest odmianą standardowego monitorowania spontanicznego, które nadal jest kluczem do wykrywania nowych zagrożeń, szczególnie występujących rzadko.

Pomocą w identyfikacji zagrożeń ma być analiza danych gromadzonych w jednym punkcie - czyli bazie danych *Eudravigilance*, do której opisy działań niepożądanych przesyłają zarówno podmioty odpowiedzialne jak i agencje rejestracyjne. Urząd Rejestracji przekazuje w tym systemie zgłoszenia od polskich lekarzy i polskich pacjentów. W związku z nałożeniem na importerów równoległych wymogu stworzenia systemów nadzoru i zgłaszania działań niepożądanych Urząd przekazuje do bazy zgłoszenia także z tego źródła.

Zmieniły się również wymagania odnoszące się do dokumentów opracowywanych przez firmy farmaceutyczne, w których oceniany jest stosunek korzyści do ryzyka stosowania każdego z produktów. Dotychczas najważniejszym dokumentem, w którym prowadzono analizę zbiorczą przypadków działań niepożądanych po danym leku, był okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego. Nowe przepisy przewidywały zwolnienie z jego przygotowywania dla wielu kategorii leków - leków odtwórczych, leków zawierających substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, tradycyjnych leków roślin-

nych, części leków homeopatycznych. Pozostawiono wymóg opracowywania tego dokumentu dla leków innowacyjnych i wybranych leków z kategorii zwolnionych z tego obowiązku.

Zmianie uległ wymagany schemat dokumentu, a więc także jego zawartość. Dodano m.in. rozdziały mające analizować korzyści ze stosowania leku w odniesieniu do zidentyfikowanych zagrożeń. Zwolnienie z obowiązku przygotowywania raportów okresowych miało na celu zmniejszenie obciążenia pracą zarówno w odniesieniu do podmiotów odpowiedzialnych (autorów opracowań) jak i agencji rejestracyjnych (weryfikujących raporty). Jednak wraz ze zwolnieniem opracowywania raportów okresowych nałożono obowiązek przygotowywania dla wszystkich rejestrowanych produktów planów zarządzania ryzykiem, które przed wprowadzeniem nowych przepisów opracowywano tylko dla niektórych leków. W związku z tym ciężar pracy został przeniesiony na inny dokument, a nie nastąpiło zmniejszenie liczby wymaganych opracowań.

Pacjentom i ich opiekunom nadano prawo do bezpośredniego zgłaszania działań niepożądanych; uważa się, że będzie to uzupełnienie informacji otrzymywanych od lekarzy i innych fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Wszystkie te rozwiązania roją nadzieję na poprawę sytuacji, ale problem tkwi w ograniczeniach systemu - różnych w poszczególnych państwach, których rozwiązania prawne nie mogą zlikwidować. Jednym z nich jest brak odpowiedniej relacji między lekarzem i pacjentem. Brak czasu na przeprowadzenie wyczerpującej, spokojnej rozmowy, wyjaśnienie zagrożeń jakie stwarza proponowane leczenie, ostrzeżenie przed stosowaniem na własną rękę innych leków, cierpliwe wysłuchanie pacjenta itd. Z jednego z przeprowadzonych w Niemczech badań wynika, że 3,9 % przyjęć do szpitala było wynikiem samoleczenia, z czego ponad połowa (53,8%) dotyczyła pacjentów, którzy stosowali leki dostępne w sprzedaży odstępnej [2]. Większość pacjentów była w podeszłym wieku (kobiety 70-79 lat, mężczyźni 60-69 lat). Dominowały u nich objawy z przewodu pokarmowego po zażywaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Można zatem z dużym prawdopodobieństwem uznać, że powikłań tych można było uniknąć, pod warunkiem dotarcia do chorych z odpowiednią informacją.

Wydaje się także, że docenienie roli pacjenta jako partnera współdecydującego o leczeniu i oceniającego jego skutki pozwoliłoby na pozyskiwanie wartościowych

informacji. Postawa lekceważąca, zakładająca, że brak wiedzy medycznej uniemożliwia rolę partnerską sprawa – nawet gdy znajdują czas na rozmowę z pacjentem - nie podejmuje jej, z góry zakładając jej jałowość.

Trzeba cały czas powtarzać, że nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii opiera się na informacji. Postęp techniczny, dostęp do Internetu, coraz powszechniejsza obecność komputerów, telefonów komórkowych, tabletek stwarza nowe, niedrogie, niewymagające dużego nakładu pracy możliwości upowszechniania wiedzy.

Z drugiej strony przekazywanie jej w sposób nieumiejętny ma poważniejsze konsekwencje - nieprecyzyjna, błędnie interpretowana wiadomość znajduje większą liczbę odbiorców. Dostęp do naukowej informacji o leku, w tym o działaniach niepożądanych mają ułatwiać strony internetowe agencji rejestracyjnych poświęcone bezpieczeństwu farmakoterapii. Stronę taką przygotował także Urząd Rejestracji. Szczególnie istotne jest właściwe przygotowanie przekazu dla osób niezwiązanych z medycyną.

Niepokój budzi fakt tych rozwiązań prawnych, które w sposób lawinowy zwiększają liczbę dostarczanych informacji. Już przed reorganizacją systemu jednym z kluczowych problemów była konieczność analizy ogromnej liczby opisów przypadków, z których spora część nie nadawała się do rzetelnej oceny, ze względu na brak wymaganych danych. Metodologia oceny przypadków nie uległa zmianie, więc nakład pracy, czas potrzebny na analizę jest taki jak dawniej. Obecne przepisy nałożyły obowiązek przekazywania zgłoszeń dotyczących nie tylko ciężkich działań niepożądanych, ale także tych nie ocenionych jako ciężkie. Liczbę zgłoszeń powiększa także poszerzenie katalogu sytuacji - obok reakcji niepożądanych występujących po leku stosowanym w prawidłowy sposób - o reakcje będące konsekwencją stosowania leku poza zaaprobowanymi wskazaniami (off-label use), w celach pozamedycznych, nadużywania leku, przedawkowania leku, zatrucia, popełnienia błędu, wynikające z narażenia zawodowego.

Cel tego rozwiązania jest chlubny - chodzi o poznanie pełnego przekroju działań niepożądanych związanych ze stosowaniem każdego leku dobrej jakości. Możliwość realizacji tego zdania musi się wiązać ze zwielokrotnieniem nakładów finansowych przyznanych na tę działalność zarówno w agencjach rejestracyjnych jak i w firmach farmaceutycznych. Należałoby także brać pod uwagę konieczność zmian organizacyjnych w pracy placówek służby zdrowia - tak by lekarze i

inni fachowi pracownicy mający kontakt z pacjentem mieli czas na opisanie zaobserwowanych działań niepożądanych u pacjentów, którymi się opiekują.

Kluczem do zmian w dobrym kierunku jest sprawienie, by przekazywane informacje zawierały wszystkie dane niezbędne do oceny danego przypadku, w tym podawanie informacji uzupełniających - w miarę ich napływania (np. wyników badań, opisu dalszego przebiegu leczenia, cofania się bądź utrzymywania działań niepożądanych itd.). Wymaga to przede wszystkim wiedzy, ale też czasu i przeświadczenia osoby zgłaszającej przypadek o sensowności takiego działania. Trudno znaleźć argumenty przekonujące do nadsyłania zgłoszeń o banalnych, znanych powszechnie, opisanych w ulotce dla pacjenta niepożądanych reakcjach na lek. Rodzi się zatem pytanie, czy zaproponowane zmiany faktycznie, we wszystkich aspektach poszły w dobrym kierunku. Może należało zaproponować skupienie się na nowych, dotychczas nieznanach zagrożeniach - mając przy tym świadomość możliwości „zgubienia” części danych.

Jedno jest pewne i prawda ta powtarzana jest od początku powołania systemów nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: jej głównym, zasadniczym ogniwem jest fachowy pracownik opieki zdrowotnej. Od niego zależy prawie wszystko. Należałoby mu zatem w szpitalu, aptece, przychodni stworzyć takie warunki pracy, by mógł i chciał wywiązać się z nałożonych prawem zadań.

Piśmiennictwo:

1. Ustawa z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw.
2. Sven Schmedl et al.: Self medication with over the counter and prescribed drugs causing of adverse drug reaction related hospital admissions: result of a prospective, long term multi centre study. Drug Saf, 17 February 2014.

Działania niepożądane leków u pacjentów, którzy leczyli się bez nadzoru lekarza

Adverse Drug Reactions Due To Self-medication

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: niepożądane działanie leku, leki dostępne bez recepty

Streszenie

W artykule przedstawiono informacje o działaniach niepożądanych związanych z samoleczeniem, w tym o reakcjach związanych ze stosowaniem leków dostępnych bez recepty. Z dostępnych danych wynika, że przypadki takie stanowią niewielki procent zgłoszeń niepożądanych działań leków.

Key words: adverse drug reaction, over-the-counter medicinal products

Summary

In this article an information about adverse drug reactions related to OTC products is presented. From the available data OTC products - related ADRs count for only few percentage.

Leki dostępne bez recepty (*over-the-counter - OTC*) stanowią znaczącą część stosowanych produktów leczniczych. Na przykład w Niemczech w roku 2011 sprzedano 677 mln opakowań leków OTC i 734 mln opakowań leków na receptę. Dawniej status produktu sprzedawanego odręcznie uzyskiwały tylko leki o ugruntowanym, długoletnim stosowaniu i zwykle były to preparaty o znaczeniu pomocniczym, wspomagającym terapię. W ostatnich latach w części krajów europejskich do tej kategorii przesunięto także leki nowsze, o większej skuteczności działania - takie jak *inhibitory pompy protonowej, statyny, lewonorgestrel, tryptany*. Na przykład *omeprazol* można kupić w Niemczech bez recepty od roku 2009, a *ibuprofen* w dawce 400 mg od 1998 r. Oba te leki także w Polsce uzyskały kategorię dostępności OTC. W związku z coraz łatwiejszym dostępem do leków, coraz więcej pacjentów leczy się samodzielnie.

W odczuciu wielu osób zwiększanie odpowiedzialności pacjenta za leczenie jest zjawiskiem pozytywnym. Przestał być biernym przedmiotem leczenia i stał się partnerem lekarza, współdecydującym o postępowaniu leczniczym. Drugą stroną medalu są działania niepożądane, których przyczyną może być ograniczona wiedza pacjenta.

Jednym z głównych zagrożeń jest samodzielne stosowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza przez

osoby w starszym wieku. Dodatkowym ryzykiem są interakcje pomiędzy lekami przepisanyymi przez lekarza, a lekami nabywanymi i przyjmowanymi z inicjatywy pacjenta. W takich przypadkach lekarz nie ma szansy poinformować chorego o konieczności unikania niektórych połączeń lekowych, bo nie zna wyborów dokonywanych przez swojego pacjenta.

Oczywiście ryzyko związane z prawidłowym przyjmowaniem leków OTC jest mniejsze od ryzyka, które niesie za sobą terapia lekami dostępnymi tylko z przepisu lekarza. Wynika to z kryteriów, jakie musi spełniać dany produkt leczniczy, by nadać mu kategorię produktu dostępnego bez recepty.

Niestety, wiele osób stosuje leki OTC w większych dawkach i dłużej niż jest to zalecane i opisane w ulotce. W takich sytuacjach pacjenci niechętnie informują lekarza, jak przyjmowali lek. W związku z tym trudno jest zebrać dane o tych przypadkach - brak jest np. odpowiednich adnotacji w dokumentacji medycznej. Inną trudnością jest niemożność oszacowania wielkości ekspozycji na lek w porównaniu do liczby przypadków działań niepożądanych. Nie jest to możliwe w przypadku informacji z monitorowania spontanicznego.

Dobrym narzędziem pozyskiwania danych są badania porejestacyjne. Jedno z takich badań realizowano od stycznia 2000 r. do grudnia 2008 r. w Niem-

czech [1]. Przeanalizowano dane z German Network of Regional Pharmacovigilance Centres (NRPC). W badaniu wzięło udział sześć ośrodków. Cztery z nich to szpitale akademickie w Rostocku, Greisfaldzie, Jenie i Weimarze. Ich pracownicy wykrywali i zbierali dane o niepożądanych działaniach leków, które stały się przyczyną hospitalizacji. Analizę jakości danych i opracowanie statystyczne zapewniły dwa pozostałe ośrodki - w Wuppertalu i Monachium. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę komisji bioetycznej. Za niepożądane działanie leku przyjęto pojęcie opracowane przez WHO, czyli – *odpowieź na lek, która jest szkodliwa i niezamierzona i która pojawiła się po zastosowaniu dawki normalnie stosowanej w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych lub modyfikujących stan fizjologiczny*. Była to definicja obowiązująca w krajach unijnych do 21 lipca 2012 r., czyli do dnia wejścia w życie Dyrektywy 84/2010/WE.

Dodatkowo wzięto pod uwagę przypadki przyjęcia do szpitala w wyniku popełnienia błędu, w stosowaniu leku np. nieuwzględnienia przy ustalaniu dawki upośledzenia czynności nerek czy też przekroczenia zalecanej dawki maksymalnej. Badaniem nie objęto pacjentów z nasilonymi reakcjami skórnymi. Wykluczono także z badania chorych poddawanych chemioterapii, przypadki samobójstw i pacjentów poniżej 17 roku życia. Wzięto więc pod uwagę tylko część przypadków, jakie miały miejsce w tym czasie w wybranych szpitalach. Przede wszystkim analizowano przyjęcia pacjentów na oddziały internistyczne i identyfikowano hospitalizacje z powodu niepożądanych działań leków. Uwzględniono również wizyty w oddziale ratunkowym i zgłoszenia spontaniczne od lekarzy pracujących na oddziałach wewnętrznych. Farmaceuci kliniczni i inni farmaceuci z odpowiednim doświadczeniem przeglądali dane pacjentów pod kątem informacji o działaniach niepożądanych. Przypadki podzielono na dwie grupy:

działania niepożądane po lekach na receptę i lekach kupowanych w sprzedaży od ręcznej ale przyjmowanych pod nadzorem lekarza;

działania niepożądane po samodzielnie przyjmowanych lekach, w tym lekach OTC oraz dostępnych z przepisu lekarza np. antybiotykach, którymi dysponował pacjent - zwykle zostały one pacjentowi po przebytej dawniej chorobie.

Wszystkie przypadki zostały opisane i ocenione pod kątem istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją. W razie potrzeby dane były uzupełniane poprzez kontakt z pacjentem lub leka-

rzem. Wszystkie dokumenty z badania przekazano do niemieckiej agencji BfArM. W analizie wzięto pod uwagę przypadki, w których związek reakcji niepożądanego z lekiem uznano co najmniej za możliwy. W okresie objętym badaniem na oddziałach wewnętrznych 4 szpitale hospitalizowano 212.000 chorych. Spośród nich 6887 (około 3,2%) przyjęto do szpitala z powodu niepożądanych działań leków. U tych pacjentów opisano 7406 reakcji niepożądanych. U 6621 osób (96,1% - biorąc pod uwagę jako 100% - 6887 osób, które doświadczyły reakcji niepożądanych) z nich działania niepożądane spowodowały leki przepisane przez lekarza. U 266 chorych (3,9% wszystkich pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane) reakcje wywołały leki przyjmowane w ramach samoleczenia. Sto sześćdziesięciu czterech pacjentów stosowało tylko leki OTC; pozostali leki OTC w połączeniu z lekami przepisany przez lekarza.

Podstawowe dane zebrano w tabeli:

	Działania niepożądane tylko po lekach Rp	Działania niepożądane co najmniej po 1 leku OTC
Liczba chorych	6621 (96,1%)	266 (3,9%)
Liczba działań niepożądanych	7124	282
Wiek pacjentów	70,7	58,9
Kobiety	3978 (60,1%)	133 (50,0%)
Średnia liczba leków stosowanych przez pacjenta	2,0	1,0
Średnia liczba chorób u pacjenta	5,0	3,0
Długość pobytu w szpitalu	8,0	7,0

Z powyższego zestawienia wynika, że wśród pacjentów, którzy zostali przyjęci do szpitala w ramach samoleczenia – w porównaniu ze stosowaniem leków Rp - były osoby młodsze, z mniejszą liczbą chorób, krócej przebywały w szpitalu.

Jeżeli chodzi o charakter działań niepożądanych, to w obu grupach chorych najczęściej występowały reakcje z przewodu pokarmowego - zwykle krwawienia (samoleczenie - 59,9%, nadzór lekarza - 35,3%). Dziewięćdziesięciu pacjentów – czyli 1,3% spośród leczonych pod nadzorem lekarza zmarło. Zmarł też 1 pacjent (0,4%), który leczył się sam. Powodem zgonu był masywny krwotok z przewodu pokarmowego spowodowany przez *ibuprofen* w połączeniu *fenpropromonem* – lekiem z grupy antagonistów witaminy K dostępnym na receptę.

Leki dostępne na receptę, po których występowały re-

akcje niepożądane to przede wszystkim leki przeciwzakrzepowe, leki stosowane w cukrzycy i diuretyki.

Leki, które wywołały powikłania u pacjentów leczących się samodzielnie to przede wszystkim *kwas acetylosalicylowy* – 45 pacjentów (27,4%) oraz *diklofenak* i *ibuprofen* – 22 pacjentów (13,4%). U 20 chorych powodem reakcji niepożądanych były interakcje lekowe, w tym przede wszystkim interakcje między *kwasem acetylosalicylowym* i *diklofenakiem*.

W związku z tym, że najwięcej działań niepożądanych wywołały leki przeciwbólowe - osobnej analizie poddano te przypadki. Dotyczyły one 190 pacjentów, w tym 122 pacjentów stosowało je bez nadzoru lekarza. Badanie to dało wycinkowy obraz sytuacji - wzięto pod uwagę tylko przypadki internistyczne z wyłączeniem reakcji dermatologicznych.

Profil zidentyfikowanych działań niepożądanych nie jest zaskakujący. Zwykle największą część działań stanowią reakcje skórne, ale te nie były brane pod uwagę. Wiadomo, że duże zagrożenie stanowią leki przeciwzakrzepowe i ta grupa leków wymieniana jest jako przyczyna ciężkich powikłań, nawet prowadzących do zgonów. Powszechnie znana jest nadmierna konsumpcja leków przeciwbólowych, ich nieprawidłowe dawkowanie i łączne zażywanie kilku specyfików na raz. Swego czasu pisaliśmy o takich, przypadkach zebranych głównie przez współpracujący z Urzędem regionalny krakowski ośrodek zbierający dane o niepożądanych działaniach leków.

W niemieckim badaniu zwrócono natomiast uwagę, że problem stanowią nie tylko leki OTC, ale też leki, które pozostały choremu po terapii pod nadzorem lekarza, dzielenie się lekami z rodziną czy znajomymi. Gdy analizujemy zagrożenia, zebranie danych tylko o lekach dostępnych bez recepty pokazują jedynie wycinek spraw. Z punktu widzenia pacjenta należy oceniać dwa rodzaje sytuacji – terapia prowadzona pod nadzorem lekarza oraz terapia prowadzona samodzielnie. Wiadomo, że lekarz może zaordynować stosowanie produktu dostępnego bez recepty, zwłaszcza, że liczba tych preparatów ciągle rośnie. Z drugiej strony pacjent może z własnej inicjatywy stosować leki na receptę, które np. dostał od sąsiada, kogoś z rodziny czy zostały mu po przebytej chorobie.

Wnioski z tego badania nasuwają się same: dla lekarzy - dbanie o wypisywanie leków tylko na jedną kurację, by ich nadmiar nie został wykorzystany w samoleczeniu; dla farmaceutów: konieczność przeprowadzenia wywiadu z pacjentem przed wydaniem leku dostępnego bez recepty.

Inne badanie dotyczące samoleczenia przeprowadzono we Francji. Było to krótkie, trwające zaledwie 8 tygodni (od 1 marca do 20 kwietnia 2010 r.) badanie realizowane w oddziałach ratunkowych 11 szpitali akademickich. Badanie polegało na wypełnieniu ankiety z 20 pytaniami. W związku z tym, z projektu tego zostali wykluczeni pacjenci, którzy takiej ankiety nie mogli wypełnić np. nieprzytomni, nie znający języka, odmawiających udzielenia odpowiedzi itd. Nie wzięto także pod uwagę pacjentów pediatrycznych i przypadków zatruc lekami. Spośród 4661 chorych przyjętych do oddziału ratunkowego 3027 spełniało kryteria badania, z czego 84,4% deklarowało, że stosowali leki w ramach samoleczenia, 63,7% pacjentów przyjmowało co najmniej jeden lek OTC w ciągu ostatnich dwóch tygodni, a 59,9% stosowało lek na receptę. Dwustu dziewięćdziesięciu sześciu pacjentów (9,78%) doświadczyło działań niepożądanych, z czego 52 osoby (1,72%) po produktach stosowanych w ramach samoleczenia. Działania niepożądane związane z samoleczeniem wywołało 19 leków dostępnych z przepisu lekarza oraz 17 leków dostępnych bez recepty; w 14 przypadkach działania niepożądane było konsekwencją przerwania leczenia, a w dwóch - interakcji leków. Wyniki badania były zbieżne z wynikami dawniej przeprowadzonych badań [3,4]. Oszacowano w nich, że 10-17% wizyt w oddziałach ratunkowych jest konsekwencją niepożądanych działań leków. Tak jak w niemieckim badaniu analizowano dane pacjentów, którzy leczyli się sami przyjmując zarówno leki OTC jak i leki przepisane dawniej przez lekarza lub leki przepisane innej osobie. Wzięto pod uwagę także sytuacje, gdy pacjenci samodzielnie modyfikowali zasady zażywania leków. Wszystkie przypadki poddano analizie pod kątem oszacowania istnienia związku przyczynowo-skutkowego między lekiem a reakcją niepożądaną.

Spośród badanych 3027 chorych 53,5% stanowiły kobiety, w tym 16 kobiet w ciąży; średnia wieku pacjentów wynosiła 43 lata. Powodem hospitalizacji był najczęściej uraz, ból brzucha, osłabienie, dolegliwości krążeniowe. Chorzy ci przyjęli 11724 leki, z czego 32,5% w ramach samoleczenia. W większości przypadków były to leki przeciwbólowe - 2184 leków, co stanowi 75% leków stosowanych w samoleczeniu. Spośród 3848 leków przyjmowanych w ramach samodzielnego leczenia 50,5% stanowiły leki OTC kupione w aptece, 19,9% leki na receptę pozostałe po poprzednich kuracjach, 5,3% to leki na receptę odstąpione przez kogoś i przyjmowane według własnego uznania (dawkowanie, czas leczenia).

Z populacji badanej 9,8% osób (296/3027) leczyło się samodzielnie. U 52 pacjentów wystąpiły działania niepożądane. Działania niepożądane wystąpiły u 17,6% pacjentów, którzy leczyli się sami (52/296) lub przy innych obliczeniach 1,7% pacjentów biorących udział w badaniu (52/3027). Z działań niepożądanych najczęściej występowały krwawienia po lekach z grupy inhibitorów witaminy K, reakcje neurologiczne i zaburzenia psychiczne. Reakcje wynikające z samodzielnie przerwanej terapii występowały głównie po lekach przeciwpadaczkowych i stosowanych w chorobach psychicznych.

Cytowane powyżej badania dotyczą kilku kwestii, których nie powinno się lekceważyć - przede wszystkim jednak wskazują na trudność w pozyskiwaniu wiarygodnych danych. Oba badania prowadzone były przed nadaniem pacjentom prawa do zgłaszania niepożądanych działań leków. Z rozwiązaniem tym wiąże się nadzieje na pozyskiwanie informacji, które będą stanowić uzupełnienie zgłoszeń przekazywanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Można przypuszczać, że chorzy, którzy podjęli samodzielne leczenie lub zmienili zalecenia otrzymane przez lekarza chętniej zgłoszą ewentualne negatywne skutki takiego postępowania bezpośrednio do agencji rejestracyjnej niż do fachowego pracownika opieki zdrowotnej, który sprawuje nad nim pieczę.

Doświadczenia dotyczące zgłoszeń przekazywanych przez polskich pacjentów są, ze względu na krótki czas obowiązywania przepisów, skromne. Weszły one w życie dopiero 25 listopada 2013 r. [5]. Liczba zgłoszeń sukcesywnie rośnie, ale na razie trudno - dostarczyć jakąś tendencję. Brak jest na przykład opisów, w których pacjenci pisaliby o tym, że nie stosowali się do zaleceń lekarza.

Wyraźnie zauważalną prawidłowością jest chęć otrzymania porady lekarskiej. Jest ona dla osób kontaktujących się z Urzędem najważniejsza, zdecydowanie bardziej znacząca niż podzielenie się własną obserwacją o reakcji niepożądanej. Pacjenci czują się rozczarowani, gdy na zadawane pytania słyszą odpowiedź, że muszą zwrócić się do lekarza. Niechętnie odnoszą się także do prośby przekazania opisu na piśmie tradycyjną pocztą lub pocztą elektroniczną - oczekują przyjęcia zgłoszenia jedynie w formie telefonicznej.

Drugą grupę stanowią pacjenci przeświadczeni o niekompetencji leczących ich osób lub niedowierzających kwalifikacjom lekarza prowadzącego. Poprzez kontakt z Urzędem chcą sprawdzić, czy zastosowane leczenie było zgodne ze sztuką. Wiele zgłoszeń ma charakter skargi albo na lekarza albo na Urząd, któ-

ry dopuścił do obrotu produkt wywołujący działania niepożądane. Zdecydowana większość opisów przypadków dotyczy leków dostępnych na receptę.

Dużą wartość mają opisy potwierdzone medycznie. Są to niestety odosobnione przypadki. Pozwalają one na porównanie oceny przypadku przez lekarza i pacjenta. Przykładem może być zgłoszenie dokonane przez młodego pacjenta, który zażył *ibuprofen* z powodu bólu głowy i przeziębienia. U mężczyzny wystąpiła reakcja skórna, określona przez pacjenta jako „różyczka”. Reakcja stała się powodem hospitalizacji. Lekarz w rozpoznaniu napisał „zmiany rumieniowo-obrzękowe”. Przypadek oceniono jako ciężki ze względu na przyjęcie do szpitala. Reakcje skórne należą do znanych i opisanych w informacji o leku działań niepożądanych, które może wywołać stosowanie *ibuprofenu*. Przypadek ten wydaje się bardzo prosty i banalny, ale bez rozpoznania lekarza trudno było rozstrzygnąć, czy mamy do czynienia z polekową reakcją skórą, czy jedynie ze związkami czasowym z podaniem leku i niezależnym wystąpieniem choroby zakaźnej.

Z doświadczeń innych krajów wynika, że pacjenci chętnie zgłaszają działania niepożądane i liczba przekazywanych opisów reakcji stanowi liczbowo istotny wkład w ogólną liczbę zgłoszeń. W czasie prowadzonych w kilku krajach unijnych programów pilotażowych, przygotowujących pacjentów do zgłaszania działań niepożądanych liczba zgłoszeń od tej grupy była bliska połowie tych, które nadsyłali fachowi pracownicy opieki zdrowotnej. Oczywiście, ważna jest liczba nadchodzących informacji, ale przede wszystkim ich jakość i różnorodność.

Rozszerzenie definicji działania niepożądanego stwarza wiele trudności, ale też jest szansą na zebranie w jednym miejscu wszystkich danych o zagrożeniach farmakoterapii. Wiadomo, że skutki stosowania leku - obok tych pozytywnych i oczekiwanych mogą być niekorzystne. Najprostszym przykładem są tutaj niepożądane działania leku, ale to nie wszystko. Trzeba pamiętać o nieskuteczności terapii - w przypadkach gdy lek stosujemy prawidłowo, ale i tych gdy popełniamy błąd - źle rozpoznajemy chorobę. Takie sytuacje są trudne do wychycenia jedynie na podstawie opisu reakcji niepożądanych. Zwykle dowiadujemy się tylko o niektórych błędach, które mają poważne konsekwencje, te mniej groźne nie są nagłaśniane. Ważne byłoby udzielenie odpowiedzi, czy zwiększenie asortymentu leków dostępnych bez recepty zwiększa liczbę popełnianych błędów. Przeprowadzenie tego typu badań nie jest jednak proste metodologicznie.

I tak jak odpowiedź na pytanie, które działania niepożądane rejestrowane są po lekach sprzedawanych odręcznie nie mówi wszystkiego o skutkach samodzielnego leczenia (bo pacjenci samodzielnie przyjmują także leki dostępne na receptę), tak postrzeganie zagrożeń farmakoterapii wyłącznie poprzez pryzmat działań niepożądanych daje niepełny obraz zjawiska. Pozostają pytania - jak sprawdzić:

- ilu pacjentów przyjmuje samodzielnie leki na inną chorobę niż ta, na którą cierpią i jakie są tego skutki?
- ilu chorych przyjmuje leki nieskuteczne, negując wartość zalecanej terapii o udowodnionym działaniu?
- ilu chorych samodzielnie przerywa stosowanie leków, które powinni zażywać przewlekłe, przyczyniając się do postępu choroby lub powodując niekorzystne reakcje, w tym reakcje zagrażające życiu?
- ilu chorych przerywa antybiotykoterapię, gdy tylko poczują się lepiej?
- ilu chorych przyjmuje leki zalecone przez lekarza, ale nie stosując się do zaleceń odnośnie dawkowania, czy czasu terapii?
- ilu chorych poprzez dodanie do leku przepisanego przez lekarza, preparatu kupionego z własnej inicjatywy niweczy korzyści, jakie przyniosłaby właściwa terapia?
- ilu chorych stosuje leki poza wskazaniami lub w celach pozamedycznych?
- ilu chorych, ze względów ekonomicznych decyduje się na zastosowanie innego leku od zalecanego, wybierając (często nieświadomie) lek o mniejszej skuteczności lub większych zagrożeniach?
- ilu chorych zamienia lek na inny pod wpływem reklam, namów osób postronnych nie będących lekarzami?

Oczywiście pytania takie (może istotniejsze od tych przytoczonych) można mnożyć. Na wiele z nich możemy odpowiedzieć tylko intuicyjnie, bo nie mamy danych na ten temat pochodzących z prawidłowo przeprowadzonych badań. Możemy też dostrzec prawidłowość, która dotyczy wszystkich ludzkich działań. Zwiększenie obszaru wolności zwiększa odpowiedzialność za decyzje i zwiększa ryzyko. Poszerzenie asortymentu leków dostępnych bez recepty wymaga od pacjentów wiedzy, którą do tej pory musiał posiadać jedynie lekarz czy farmaceuta. Nie ma uniwersalnego sposobu, by zmusić ludzi do racjonalizacji

działań. Można jedynie stworzyć lepszy dostęp do informacji, by decyzje podejmowali na podstawie sprawdzonej wiedzy oraz uświadamiać pacjentom, w jakich sytuacjach nie powinni podejmować terapii bez porady lekarza.

Urząd Rejestracji zdając sobie z tego sprawę od dawna podejmuje działania mające na celu upowszechnianie wiedzy o lekach, obowiązujących przepisach, zmieniających się zasadach itd. Taką rolę pełnią konferencje „Lek bezpieczny” ogniskujące zainteresowania mediów wokół różnych zagadnień związanych z farmakoterapią. Ważnym krokiem było podpisanie porozumienia między Urzędem Rejestracji a Rzecznikiem Praw Pacjenta, przewidującego wspólną aktywność i wzajemne wsparcie. W bieżącym roku wyprodukowano skierowany do pacjentów krótki film o zasadach zgłaszania niepożądanych działań leków. Obecnie opracowywany jest kolejny film, którego emisję przewidziano na początek przyszłego roku.

Prezes Urzędu dba, aby wszelkie istotne informacje znalazły swoje miejsce na stronie internetowej Urzędu m.in. jako komunikaty. Stwarza to możliwość zapoznania się z najnowszą wiedzą o działaniach związanych z zapewnieniem bezpieczeństwa farmakoterapii podejmowanych na terenie Unii Europejskiej

W grudniu br. planowana jest konferencja poświęcona stosowaniu produktów leczniczych dostępnych w sprzedaży odręcznej.

Piśmiennictwo:

1. Sven Schmiel i wsp.: Self Medication with Over-the-Counter and Prescribed Drugs Causing Adverse Drug Reaction Related Hospital Admissions: Results of a Prospective, Long-term, Multi-Centre Study. *Drug Saf* 10 February 2014
2. Queneau P I wsp. Emergency department visits caused by adverse drug events: results of a French survey. *Drug Saf* 2007; 30(1):81-8
3. Budnitz D I wsp. Medication Use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann.Intern.Med.*2007;147:755-65
4. Nathalie Asseray I wsp. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions Due to Self-Medication: A Cross-Sectional Multicentre Survey in Emergency Departments. *Drug Saf*, 2013, 36:1159-1168
5. Ustawa z dnia 27 września 2013 r o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw

Niepożądane odczyny poszczepienne

Post-vaccination Reactions

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: *niepożądany odczyn poszczepienny*

Streszczenie

W artykule przedstawiono przypadki niepożądanych odczynów poszczepiennych zgłoszonych do Urzędu Rejestracji w roku 2013. Większość nadesłanych zgłoszeń miała charakter łagodny i przemijający.

Key words: *post-vaccination reactions, adverse effects following immunization*

Summary

In this article adverse effects following immunization that occurred in 2013 are presented. In the majority of cases reported adverse effects were mild and transient.

Od 25 listopada 2013 r. obowiązują nowe przepisy dotyczące zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych [1]. Nadały one pacjentom i ich opiekunom możliwość bezpośredniego przekazywania informacji o zaobserwowanych niekorzystnych reakcjach na leki, bez konieczności potwierdzenia ich przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej. W ulotkach wszystkich leków znalazła się, lub znajdzie się niedługo w przyszłości, odpowiednia adnotacja o nadaniu tego uprawnienia i wskazówka gdzie można zgłaszać opisy przypadków. W związku z tym Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych zaczął otrzymywać od pacjentów więcej listów, telefonów i wypełnionych formularzy przeznaczonych do zgłaszania podejrzenia o wystąpieniu powikłania polekowego.

Odrębną grupę takich listów przekazują osoby oceniające bardzo krytycznie system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania szczepionek. Autorzy tych pism domagają się stworzenia innego niż dotychczas - ich zdaniem skutecznego i profesjonalnego - systemu zbierającego i oceniającego reakcje poszczepienne.

Informacje te pochodzą od rodziców, którzy uważają, że ich dzieci w wyniku szczepień doznały trwałego uszczerbku na zdrowiu. Są przekonani, że lekarze, którzy widzą inne przyczyny wystąpienia chorób u ich dzieci są w błędzie. Ocena zgłaszanych w ten sposób przypadków jest wyjątkowo trudna, ponieważ w większości opisują one sytuacje sprzed kilku, czy kilkunastu lat.

Nie znając dokumentacji medycznej trudno z całą pewnością rozstrzygnąć, co stanowiło przyczynę powikłań. Nie zawsze można wykluczyć wpływ szczepionek, ale z drugiej strony wiadomo, że odczyny poszczepienne powodujące trwałe uszczerbek na zdrowiu szczepionych osób występują niezwykle rzadko.

Od szczepień wymaga się spełnienia najwyższych standardów bezpieczeństwa. Jest to oczywiste, ponieważ podawane są osobom zdrowym, w tym niemowlętom i dzieciom. Dodatkowo korzyść ze szczepienia może dotyczyć innych osób. Wymusza to szczególną dbałość o bezpieczeństwo tych produktów leczniczych. Osoba szczepiona może nie zetknąć się z czynnikiem zakaźnym szczepionki. Jeżeli szczepienia są masowe, zabezpieczają nie tylko osoby zaszczepione, ale poprzez eliminowanie krążących w środowisku drobnoustrojów zmniejszają prawdopodobieństwo zachorowania osób nieszczepionych. Masowe szczepienia mają więc wymiar populacyjny.

Jest oczywiste, że rodzic dziecka, u którego ujawni się choroba np. padaczka będzie szukał przyczyn jej wystąpienia. Jeżeli w nieodległej przeszłości od pojawienia się choroby jego dziecko było szczepione może uznać, iż to szczepienie spowodowało chorobę. Z kolei rodzice zdrowych dzieci nie pamiętają o reakcjach poszczepiennych, które obserwowali u dzieci. Nawet jeżeli były one przykre – minęły i w dłuższej perspektywie czasowej przestały mieć znaczenie.

Wiele szkód wyrządzają media nagłaśniając tragiczne przypadki ciężko chorych dzieci, czy dzieci, które

zmarły oraz stawiając pytania czy przyczyną nie było szczepienie. Samo stawianie takich pytań nie jest niczym nagannym, ale brak takiego samego rozgłosu, gdy okazuje się, że należałoby ogłosić pomyłkę przy udowodnieniu takiej tezy, czyli wyemitowanie przekazu medialnego, że badania wykluczyły związek ze szczepieniem - już tak.

Bardzo trudno jest odwrócić skutki zasianego niepokoju. Najlepszym przykładem jest ciągnąca się od lat sprawa domniemanego związku między szczepieniami a autyzmem. Mimo, że autorowi tej hipotezy (Andrew Wakefield) udowodniono nieuczciwość, a także mimo przeprowadzenia przez wiele ośrodków naukowych badań na ten temat – i tak można znaleźć osoby nadal wierzące, że związek taki istnieje. Pojawiają się także publikacje przytaczające argumenty na istnienie tego związku. Niepokojące jest to, że rośnie liczba osób, które odmawiają poddania swoich dzieci szczepieniom. Zgodnie z danymi podanymi przez Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny w roku 2013 było ponad 7,2 tysiąca niezaszczepionych dzieci. Liczba ta wzrosła o 2,2 tysiąca w porównaniu z rokiem 2012. [2].

Badając wartość każdego leku, w tym szczepionki, bierze się pod uwagę spodziewane korzyści do możliwych do przewidzenia zagrożeń związanych z podaniem danego produktu. Jednym z pytań, zadawanych przy prowadzeniu analizy jest pytanie, jakie byłyby skutki zaniechania stosowania leku?

Jeżeli uświadomimy sobie jak groźne są choroby, przed którymi chronią szczepienia trudno znaleźć argumenty przeciw nim. Dodatkowym argumentem w odniesieniu do szczepień przeciw bakteriom jest narastająca oporność na wiele antybiotyków.

Ocena dokonywana jest z punktu widzenia korzyści i zagrożeń dla populacji. Taką perspektywę przyjmują instytucje rejestrujące leki. Inaczej wygląda to z perspektywy pacjenta. Argument, że konkretne działanie niepożądane występuje niezwykle rzadko, nie jest dla niego żadnym pocieszeniem, gdy już go doświadczy osobiście. Pacjent czuje się nie tylko skrzywdzony, ale i oszukany, jeżeli przed podjęciem decyzji o szczepieniu czy podaniu innego leku nie poinformowano go o potencjalnym ryzyku. Każdemu należy się rzetelna informacja, najpełniejsza, jaką można udostępnić. Jest to jedno z niezbędnych działań budujących relację zaufania między lekarzem a pacjentem.

Dane na temat działań niepożądanych z oszacowaną częstością ich występowania można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego. Dostęp do tych

dokumentów jest coraz łatwiejszy dzięki Internetowi. Należy się z nimi zapoznać przed szczepieniem, by wiedzieć, jakich reakcji można się ewentualnie spodziewać i z jakim prawdopodobieństwem. Niestety, chociaż bardzo rzadko, ale zdarzają się także ciężkie działania niepożądane. Do Urzędu Rejestracji wpływają też takie zgłoszenia.

W roku 2013 do Urzędu nadesłano 1803 opisy niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Warto w tym miejscu podkreślić, że definicja niepożądanego odczynu poszczepiennego jest szersza od definicji działania niepożądanego produktu leczniczego.

Za działanie niepożądane produktu leczniczego uznajemy sytuację, gdy zgłaszający co najmniej nie może wykluczyć związku przyczynowo- skutkowego między lekiem a reakcją, natomiast niepożądany odczyn poszczepienny definiowany jest jako niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem [3].

Ponadto, jeżeli nie podano inaczej - i z wyjątkiem odczynów po szczepieniu BCG - za związane czasowo ze szczepieniem uznaje się zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki. Mogą one być wynikiem indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki, błędu wykonania szczepionki (produkcji) lub błędu podania szczepionki, zjawisk od szczepienia niezależnych, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu [4]. W związku z tym w zakres objęty pojęciem niepożądanego odczynu poszczepiennego wchodzi także wady jakościowe szczepionki.

Dwadzieścia jeden z nich okazało się duplikatami lub uzupełnieniami do pierwotnego zgłoszenia.

Tym samym w roku 2013 Urząd otrzymał 1782 opisy różnych przypadków. Dotyczyły one szczepionek przeciw gruźlicy, błonicy, krztuścowi, tężcowi, wirusowemu zapaleniu wątroby, przeciw kleszczom, wścieklicznie, żółtej gorączce, rotawirusom, meningokokom, pneumokokom, polio, śwince, różyczce, odrze, wirusom brodawczaka ludzkiego, grypie.

Spośród zgromadzonych w ubiegłym roku opisów przypadków zdarzały się ciężkie działania niepożądane, również takie, które wymagały szybkiej interwencji lekarskiej - jak epizod hipotoniczno-hiporeaktywny z bezdechem – po szczepionce przeciw krztuścowi, tężcowi i błonicy czy też wgłobienie jelit po szczepionce przeciw rotawirusom (jeden przypadek).

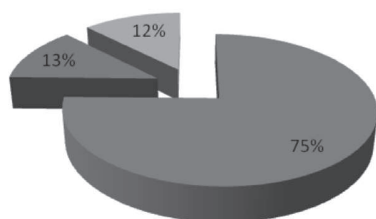
O zespole hipotoniczno-hiporeaktywnym mówimy wtedy, gdy niemowlę przez pewien czas – od 10 mi-

nut do 36 godzin po szczepieniu ma obniżone ciśnienia tętnicze (do zapaści naczyniowej włącznie), obniżone napięcie mięśniowe, nie przyjmuje posiłków i nie nawiązuje kontaktów z otoczeniem.

W roku ubiegłym Urząd otrzymał 81 zgłoszeń tego epizodu. Dziesięć z nich dotyczyła przypadków epizodu hipotoniczno-hiporeaktywnego z utratą przytomności, również dziesięć epizodu z utratą przytomności i bezdechem.

Przypadki zespołu hipotoniczno-hiporeaktywnego zgłoszone w 2013 roku

- zespół hipotoniczno-hiporeaktywny
- zespół hipotoniczno-hiporeaktywny z bezdechem
- zespół hiporeaktywno-hipotoniczny z bezdechem i utratą przytomności



Spośród zgłoszonych w 2013 roku 1782 opisów odczynów poszczepiennych około 36% stanowiły reakcje ciężkie.

Przypadki niepożądanych odczynów poszczepiennych zgłoszone w 2013 roku

- ciężkie
- nie ocenione jako ciężkie



Zdecydowana większość opisów dotyczyła reakcji miejscowych, takich jak obrzęk, ból i zaczerwienie, świąd, naciek w miejscu wstrzyknięcia. Część z nich zostało uznanych za ciężkie ze względu na natężenie objawów i pozostawienie niemowlęcia po szczepieniu na obserwację w szpitalu (hospitalizacja jest jednym z kryteriów,

by zaliczyć działanie niepożądane do ciężkich).

Odczyny miejscowe opisano w 1026 zgłoszeniach, czyli w 57,58 % z nich.

Oprócz typowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia wymieniono także w kilkunastu przypadkach wystąpienie rumienia wielopostaciowego. Jest to reakcja nieopisana w charakterystykach produktów leczniczych szczepionek, po których ta reakcja się rozwinęła. Opisy przypadków dotyczyły szczepionek Infanrix DTPa, Infanrix IPV+Hib, Infanrix Hexa, Infanrix Polio, Pentaxim, Varilix, MMR vax Pro, Imovax Polio, Tripacel.

Do nietypowych, nieopisanych w charakterystykach produktów leczniczych, chociaż zgłaszanych, należały przypadki wybroczyn skórnych. Opisano je po szczepionce Infanrix DTPa, Infanrix Hexa, MMR vax Pro.

Obok miejscowych reakcji skórnych zgłaszano też reakcje skórne uogólnione np. wysypkę różyczkopodobną po szczepionce MMR vax Pro – 15 przypadków zgłoszonych w roku 2013.

Uogólnioną wysypkę opisywano także po szczepionce Infanrix Hexa, Infanrix DTPa/IPV, Prenevar, Infanrix IPV Hib, Tripacel, Priorix.

Niespełna 11,34% zgłoszeń dotyczyło odczynów po szczepionce przeciw gruźlicy. Były to prawie wyłącznie odczyny miejscowe- w tym ropnie w miejscu podania szczepionki oraz powiększenie węzłów chłonnych. Część z nich, ze względu na duże nasilenie lub wytworzenie się przetoki uznanych zostało za ciężkie. W niektórych przypadkach powikłanie utrzymywało się przez kilka tygodni lub pojawiało się po wielu dniach/kilku tygodniach od podania szczepionki.

Objawem niepokojącym rodziców, który może wystąpić po wielu szczepionkach jest neutulony płacz dziecka, czyli utrzymujący się powyżej 3 godzin płacz lub krzyk o znacznym nasileniu i wysokim tonie, pojawiający się przeważnie po 6-18 godzinach po szczepieniu. W roku 2013 otrzymano 114 takich zgłoszeń, co stanowi 6,40% ogólnej ich liczby. Reakcję tę zgłaszano po szczepionkach DTP, Pentaxim, Infanrix IPV+Hib, Infanrix Hexa, Tripacel, Prenevar, Act-Hib.

Opisy przypadków dotyczyły zarówno szczepionek mono- jak i poliwalentnych. W 437 przypadkach (około 24%) podano jednocześnie dwie lub trzy szczepionki. W tych przypadkach – jeżeli działanie niepożądane było niespecyficzne np. gorączka trudno było określić, która ze szczepionek odpowiadała za odczyn.

W roku 2014 w 475 przypadkach (26, 5% z ogólnej liczby przypadków) zgłoszono występowanie gorącz-

ki po szczepieniu. Niekiedy bardzo wysoka gorączka utrzymywała się przez kilka dni. W przypadku niemowląt mogło się to wiązać z wystąpieniem drgawek gorączkowych. W ubiegłym roku zgłoszono wystąpienie drgawek w 55 przypadkach (3,09%). Część z nich to drgawki gorączkowe, a część występujące u szczepionych dzieci, które miały prawidłową temperaturę.

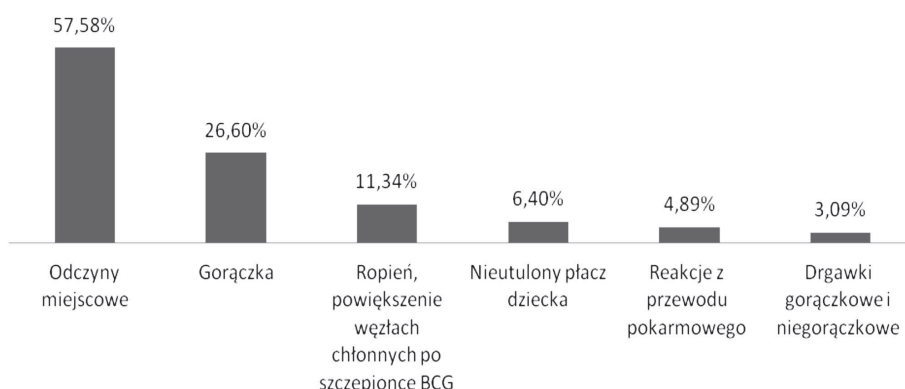
W osiemdziesięciu siedmiu zgłoszeniach (4,87%) wymieniono niepożądane reakcje ze strony przewodu pokarmowego – biegunkę, wymioty, nudności, brak apetytu, obecność krwi w stolcu.

Zdarzały się też przypadki, gdy opisane reakcje były specyficzne dla poszczególnych szczepionek i u pacjenta występowało ich kilka. Można tutaj mówić o ujemnej stronie łącznego podania kilku szczepionek jednocześnie. Zwykle podkreśla się zalety takiego postępowania – jedna wizyta u lekarza, jedna sytuacja stresowa (szczególnie dla dziecka). Zgłoszenia z 2013 roku dotyczyły przede wszystkim dzieci i niemowląt. Tylko 1,7% zgłoszeń opisywało reakcje u dorosłych.

- należy podać lekarzowi wszystkie informacje o stanie zdrowia, m.in. czy szczepiony jest alergikiem, czy przebywał ostatnio jakieś choroby/ infekcje, czy przyjmował lub przyjmuje leki, czy w rodzinie ktoś miał powikłania poszczepienne, jeżeli nie jest to pierwsze szczepienie jak reagował na poprzednie;
- czy do wyboru jest więcej niż jedna szczepionka, czy są one równocenne, czy któraś z nich jest lepsza (skuteczniejsza, dająca mniej powikłań);
- po szczepieniu należy bacznie obserwować osobę zaszczepioną, szczególnie gdy jest nią niemowlę lub małe dziecko. Dłuższej obserwacji wymagają alergicy i osoby, które zareagowały niepożądanymi działaniami na podane wcześniej szczepionki;
- gdy wystąpią niepokojące objawy należy zwrócić się do lekarza.

By móc właściwie zareagować trzeba posiadać odpowiednią wiedzę na temat zastosowanego szczepienia. Stąd jeszcze raz apel o czytanie informacji o leku przed jego zastosowaniem.

Reakcje zgłaszane najczęściej w roku 2013



W większości przypadków w jednym opisie wymieniano kilka działań niepożądanych.

Szczęśliwie prawie wszystkie, nawet ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, kończą całkowitym powrotem do zdrowia szczepionych.

Przed szczepieniem, zwłaszcza przed jego pierwszą dawką trudno przewidzieć, czy u danego pacjenta wystąpi działanie niepożądane.

Warto jednak stosować się do kilku zasad, co do których zgodni są wszyscy lekarze:

- każdy pacjent przed szczepieniem powinien być poddany badaniu lekarskiemu, by stwierdzić, czy jego stan zdrowia pozwala na podanie szczepionki;

Piśmiennictwo:

1. Ustawa z dnia 27 września o zmianie ustawy Prawo farmaceutyczne i niektórych innych ustaw.
2. Rynek zdrowia z 02.08.2014 r- wydanie internetowe
3. Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania.)