

## BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH nr 4/2015 (6)

*Szanowni Państwo,*

**W**bieżącym numerze Biuletynu powracamy jeszcze raz do tematu zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów. Robimy to nie tylko dlatego, że kwestia ta wydaje się nam szczególnie istotna, ale też sprawiająca dużo trudności. Najtrudniej przejść do porządku dziennego nad frustracją chorych, którzy zwracają się po poradę medyczną i nie chcą pogodzić się z faktem, że nie można nikogo leczyć „na odległość”. Nawet lekarz sprawujący opiekę nad pacjentem powinien go za każdym razem zbadać, zanim przepisze mu leki. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do dzieci, których stan może się zmienić w ciągu kilku godzin.

Mamy nadzieję, że zainteresują również Państwa poszukiwania metod pozwalających przewidzieć wystąpienie niepożądanego działania leku. Jest to ważne, bo bardzo wielu powikłaniom można byłoby zapobiec, biorąc pod uwagę dostępne dane, pochodzące m.in. ze starannego wywiadu z pacjentem. Opracowanie skutecznego sposobu analizy informacji mogłoby przyczynić się do zmniejszenia zagrożeń farmakoterapii. Warto więc poświęcić czas i wysiłek na opracowanie i rozpowszechnienie metodologii przewidywania ryzyka oraz przekonania wszystkich zajmujących się tą dziedziną do wyboru jednego sposobu, pozwalającego na porównania i meta analizy.



*Grzegorz Cessak*

## Niepożądane działania leków – z punktu widzenia pacjenta

### *ADR reporting by the patients – a new perspective*

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** *niepożądane działanie leku, pacjenci*

**Streszczenie:** *Zgłoszenia od pacjentów pokazują doświadczenia chorych, których inaczej nie można byłoby poznać.*

**Key words:** *diverse drug reactions, patients*

**Summary:** *Patients reports provide a new perspective of the experience of ADRs of drugs in a way not otherwise available.*

Każdy z nas od czasu do czasu bywa chory i przyjmuje zwykle jakieś leki. Szczęśliwie tylko nieliczni z doznają działań niepożądanych ponieważ w tym momencie zmienia się nasza perspektywa odbioru i oceny reakcji polekowych. To co przy czytaniu ulotki wydaje się nam banalne i niegroźne „nudności, biegunka, bóle głowy, wysypka” zaczyna dotyczyć nas i nam doskwierać. Okazuje się, że znane i uznawane za mało istotne i nieciężkie objawy nie pozwalają na normalne funkcjonowanie i obniżają jakość życia. Obserwacje pacjentów dotyczą często właśnie takich zjawisk - nieprzyjemnych, zaburzających codzienne działanie, często pomijanych w zgłoszeniach od osób wykonujących zawód medyczny jako mało istotne.

Okazuje się, że jedną z pobudek, która skłania pacjentów do zgłoszenia działania niepożądanego jest chęć opowiedzenia swojej historii, podzielenia się tym co mu się przydarzyło. Konsekwencją tego jest to, że chorzy opisując swój przypadek robią to w sposób dokładniejszy, bardziej drobiazgowy niż ich lekarze. Chcą zrobić to po swojemu, dlatego też wolą opisywać objawy bez narzuconych zasad np. poprzez wybór objawów z przeznaczonego do tego celu słownika. Stwarza to oczywiście trudność dla osoby oceniającej, która analizując reakcje musi przełożyć relację pacjenta na język medyczny, ale z drugiej strony pozwala na poznanie okoliczności w jakich doszło do wystąpienia powikłania, „wyłowienia” czynników które mogły przyczynić się do jego zaistnienia. Nie opracowano osobnych wytycznych czy wskazówek, jak oceniać opisy przypadków przekazywanych bezpośrednio przez chorych. Ogól-

na zasada dotycząca analizy przypadku zgłaszanego (do zmiany przepisów) przez osoby wykonujące zawód medyczny mówi, że np. przy tłumaczeniu opisu z języka narodowego na angielski należy jak najwierniej odzwierciedlić oryginalny zapis. Może to stanowić prawdziwe wyzwania przy dopasowywaniu narracji pacjenta do terminów słownikowych, przede wszystkim obowiązującego słownika MedDRA. Z drugiej strony obszerny opis zawiera zwykle więcej danych od obowiązującego minimum informacji - co w teorii powinno ułatwić interpretację przypadku. Część osób przekazuje informacje o reakcjach polekowych, które zaobserwowali u siebie aby uzyskać więcej danych, by osoba kompetentna wytłumaczyła im dlaczego wystąpiła reakcja niepożądana, czy można było jej uniknąć. W związku z tym bardzo ważne jest aby każdy zgłaszający uzyskał informację zwrotną, najlepiej zindywidualizowaną, odnoszącą się do opisanego przypadku. Absolutnym minimum jest przekazanie podziękowania za zgłoszenie.

Trudno się także dziwić, że pacjenci chcieliby otrzymać poradę medyczną - jak postąpić by reakcja niepożądana zniknęła. Jest to oczekiwanie budzące najwięcej frustracji. Wiadomo, że nikt nie może leczyć pacjenta „na odległość” - po przeczytaniu listu czy rozmowie telefonicznej. Niezadowolenie chorego jest tym większe im trudniejszy jest dostęp do lekarza. Jest to także oczywiste. Przykładowo jeżeli działanie niepożądane towarzyszy stosowaniu leku kardiologicznego, a najbliższy możliwy termin wizyty u lekarza wypada za kilka miesięcy, to chory pozostaje sam z problemem. Jest on szczególnie dotkliwy w sytuacji gdy przewlekła choroba wymaga stałej terapii, zwłaszcza

cza gdy wiadomo, że leku nie powinno się odstawić z dnia na dzień.

Wielu pacjentów czuje się oszukanych, ponieważ nikt ich nie poinformował o potencjalnym ryzyku wystąpienia niepożądanych działań leku. Nie wszyscy też zdają sobie sprawę z nieuchronności takiego ryzyka i są przekonani, że to co ich spotkało jest wynikiem niekompetencji personelu medycznego lub błędu w dopuszczeniu do leczenia niebezpiecznego produktu. Wynikiem takiej postawy jest często domaganie się ukarania winnych czy otrzymania zadośćuczynienia. Niestety, w większości są to pacjenci przekonani o swojej racji i żadne argumenty wskazujące na możliwość istnienia innych przyczyn reakcji niepożądanych trafiają w próżnię. Wynika to albo z niedostatku wiedzy albo z poczucia krzywdy i zamknięcia się na dyskusję. Kontakty z takimi chorymi są trudne i obciążające psychicznie. Zdarza się jednak, że samo cierpliwe wysłuchanie pacjenta i okazanie mu współczucia stanowi pomoc. Nie wszyscy pacjenci mają postawę roszczeniową. Część z nich oczekuje np. przeprosin, a nie odszkodowania.

Są też osoby, które dzielą się swoim doświadczeniem związanym z terapią z pobudek altruistycznych. Zdają sobie sprawę, że sami już doznali reakcji niepożądananej i nie da się tego cofnąć ale chcą ostrzec innych pacjentów. Tym osobom w szczególny sposób należy się podziękowanie i podanie im informacji co się będzie działo z ich zgłoszeniem - że zostanie ono wysłane do baz danych i uzupełni wiedzę o leku, przyczyniając się do zwiększenia bezpieczeństwa terapii.

Z zebranych doświadczeń wynika, że zgłoszenia od pacjentów są uzupełnieniem zgłoszeń od osób wykonujących zawód medyczny. Są też źródłem nowych, dotychczas nieznanych działań niepożądanych tzw. sygnałów. Jeżeli przyjmiemy definicję sygnału jako nowy/dotychczas nieznaną potencjalny związek lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją (np. podaniem leku) i reakcją lub reakcjami zarówno niepożądanymi jak korzystnymi, oceniony jako wystarczająco prawdopodobny, by uzasadniał podejmowanie dalszej weryfikacji tego związku, to dane od pacjentów stanowią często takie uzupełnienie wiedzy o znanym zjawisku poprzez podawanie szczegółowego opisu np. o czasie utrzymywania się niepożądananej reakcji, jej wpływu na jakość życia. [1]. Nie można nie zauważyć, że przyczyniają się też do wykrycia zupełnie nowych reakcji. Niedawno np. pacjenci z Holandii opisali uczucie „przebiegania prądu” związane z przyjmowaniem duloksetyny. Taką samą reakcję opisali chorzy z Wielkiej Brytanii w odniesieniu

do citalopramu, paroksetyny, wenlafaksyny. Chorzy zwrócili także uwagę na utrzymujące się (od 2 miesięcy do 3 lat) zaburzenia seksualne po zakończeniu przyjmowania leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. To pacjenci wykryli związek między narkolepsją i szczepionką przeciwko grypie H1N1. Czasem nowe zagrożenia zostają zidentyfikowane na podstawie zgłoszenia od pacjenta i lekarza. Tak było w przypadku patologicznej skłonności do hazardu – wywołanej przez lek stosowany w chorobie Parkinsona – pergolide. Sygnał o tej zależności stwierdzono na podstawie 1 zgłoszenia od pacjenta i 1 zgłoszenia od lekarza. Oprócz największej wartości, jaką jest identyfikacja nowych zagrożeń można oczekiwać, że od pacjentów będą służyć informacje o reakcjach wynikających z popełnienia błędów w stosowaniu leków, reakcji po zastosowaniu leków zafałszowanych, reakcjach po lekach stosowanych w samoleczeniu, a więc przede wszystkim po lekach dostępnych bez recepty.

Zdając sobie sprawę z wartości tych zgłoszeń należy zadbać o to, by sam proces przekazywania informacji był łatwy i miał różne formy - np. uwzględniał możliwość wysłania opisu przez Internet. Trzeba także upowszechniać wiedzę o nadaniu pacjentom prawa do zgłaszania działań niepożądanych. Okazuje się, że nawet w krajach, w których pacjenci od wielu lat mogą przekazywać opisy przypadków bez potwierdzenia medycznego - wiedza na ten temat jest niewielka np. tylko 17% osób w Holandii i 8,5% osób w Wielkiej Brytanii wie o takiej możliwości [2]. Należy założyć, że w miarę zwiększenia udziału pacjentów i ich opiekunów w zgłaszaniu działań niepożądanych lepiej poznamy punkt widzenia chorego i łatwiej będzie odpowiedzieć na pytanie jakie reakcje niepożądane chory jest w stanie tolerować.

#### Piśmiennictwo:

1. CIOMS Working Group VIII. Practical aspects of signal detection in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group VIII. Geneva. CIOMS; 2010
2. Linda Harmark et al. ADR Reporting by the General Public: Lessons Learnt from Dutch and Swedish Systems. Drug Saf. (2015) 38: 337-347

# Możliwość przewidzenia wystąpienia niepożądanego działania leku

## *Possibility of adverse drug reaction preventability*

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

**Słowa kluczowe:** *niepożądane działanie leku, metody oceny*

**Streszczenie:** *W artykule przedstawiono metodę służącą do określenia możliwości przewidzenia wystąpienia niepożądanego działania leku.*

**Key words:** *adverse drug reaction, assessment method*

**Summary:** *In this article the new adverse drug reaction preventability assessment method is presented.*

Centra nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii działające w ramach opracowanego przez Światową Organizację Zdrowia projektu „Programme for International Drug Monitoring” od lat wykrywają, zbierają i analizują działania niepożądane leków (ndl). Oprócz identyfikacji nowych zagrożeń kluczowym zadaniem jest znalezienie sposobów zapobiegania wystąpieniu ndl. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że wielu, bo około połowie ndl, można byłoby zapobiec, gdyby wzięto się pod uwagę właściwe dane - poszczególne publikacje podają proporcje od 18,7 do 80%. Z zebranych informacji wynika, że najczęściej przypadków przeoczenia faktów, prowadzących do popełniania błędów, których konsekwencją jest wystąpienie ndl dotyczy leków przeciwbólowych, przeciwłękowych, przeciwcukrzycowych, przeciwzakrzepowych i przeciwpadaczkowych.

Jak dotąd nie opracowano jednej metody, uznanej za standard postępowania, pozwalającej na przewidywanie ndl, w tym m.in. identyfikacji i zapobiegania popełniania błędów związanych z farmakoterapią.

Podejmuje się zatem próby opracowania kryteriów oceny „przewidywalności” wystąpienia ndl poprzez identyfikację potencjalnych czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju ndl.

Jedną z takich metod testowano w kilku ośrodkach narodowych działających w systemie WHO. Badanie prowadzono w Brazylii, Iranie, Maroku, Nowej Zelandii, Nigerii, Hiszpanii, Szwajcarii, Tajlandii i Tu-

nisie. Liderem i koordynatorem projektu, był ośrodek marokański, który zaproponował kryteria, na podstawie których można ocenić możliwość przewidzenia wystąpienia ndl. Zaproponowano listę pytań, na które należy odpowiedzieć przy ocenie danego przypadku:

1. Czy dawka leku była nieprawidłowa?
2. Czy droga podania leku była nieprawidłowa?
3. Czy czas podawania leku był nieprawidłowy?
4. Czy moc podanego produktu leczniczego była nieprawidłowa?
5. Czy czas przydatności produktu do podania minął?
6. Czy produkt przechowywany był w niewłaściwy sposób?
7. Czy popełniono błąd przy podaniu leku (szybkość podawania, częstość, technika podania, sposób przygotowania, mieszania/łączenia)?
8. Czy podano lek w niewłaściwym wskazaniu?
9. Czy przepisano lek niewłaściwie ze względu na cechy pacjenta (wiek, płeć, ciąża, inne czynniki)?
10. Czy przepisano lek niewłaściwie ze względu na stan pacjenta (niewydolność nerek, niewydolność wątroby, współtowarzyszące choroby/stany patologiczne)?
11. Czy udokumentowano/zebrano wywiad na temat nadwrażliwości na podawany lek/klasę leków, do której należy podany lek?
12. Czy wzięto pod uwagę znane/opisane interakcje?

13. Czy podano więcej niż jeden produkt leczniczy zawierający tę samą substancję?
14. Czy nie zaniechano podania koniecznego leku?
15. Czy wystąpiły objawy z odstawienia w wyniku gwałtownego przerwania leczenia?
16. Czy niewłaściwie monitorowano poziom leku w organizmie?
17. Czy podano lek złej jakości?
18. Czy podano lek podrobiony?
19. Czy pacjent nie stosował się do zaleceń?
20. Czy pacjent nie stosował samodzielnie innych leków dostępnych na receptę?

Większość pytań (1-16) dotyczy postępowania personelu medycznego, cztery jakości leku (5, 6, 17-18) i dwa (19-20) działań pacjenta. Na pytania przewidziano odpowiedź „tak”- świadcząca o możliwości przewidzenia wystąpienia reakcji, „nie”, „nie dotyczy” – gdy nie miała ona związku z reakcją np. przepisanie dwóch leków z tą samą substancją leczniczą nie miało znaczenia przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, gdyż ta występuje zwykle już w dawkach dużo niższych od minimalnych dawek terapeutycznych odpowiedź; „niemożliwy do oceny” podawana w przypadku zbyt małej liczby danych lub ich braku. Część sytuacji ocenianych było różnie ze względu na ich kontrowersyjność np. podanie dziecku leku przeznaczonego dla dorosłych, ale często stosowanego u dzieci. Ośrodki biorące udział w badaniu otrzymały do oceny przypadki dotyczące stosowania paracetamolu u dzieci, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków przeciwzakrzepowych. W każdym ośrodku związek przyczynowo-skutkowy oceniany był przez osoby mające doświadczenie w dokonywaniu takich ocen (lekarza lub farmaceutę)

zgodnie z metodologią opracowaną przez WHO. Za pewny uznano związek między lekiem a ndl w 8,1% przypadków, za prawdopodobny w 33,3%, za możliwy w 58,5%. Z analizy przypadków wynikało, że wystąpienie ndl miało związek z dawką leku w 49,1%, wynikało z nadwrażliwości w 28,4%, z czasem podawania w 0,5%.

Rzecz jasna, nie udało się uzyskać pełnej zgodności ocen przeprowadzanych w poszczególnych ośrodkach. Najwięcej różnic występowało w odniesieniu do oceny przypadków słabo udokumentowanych. Na ocenę wpływały też różnice w sposobie stosowania leków w poszczególnych krajach. Opinia na temat niektórych leków jest odmienna np. w niektórych krajach wycofano metamizol w związku potencjalnym ryzykiem rozwoju agranulocytozy, w innych krajach jest on szeroko stosowany. Przyczyną różnic w ocenie było to, że brano pod uwagę także inne czynniki np. przy opisie przypadku niemowlęcia, u którego wystąpił rumień po podaniu ketoprofenu z powodu przeziębienia część oceniających uznała, że reakcji można było uniknąć, ponieważ lek podano w niewłaściwym wskazaniu, inni uznali, że przypadek był niemożliwy do oceny ponieważ nie były dostępne informacje na temat nadwrażliwości.

Mimo odmienności oceniono, że zbieżność ocen wykonywanych przez poszczególne ośrodki była zadawalająca. Być może większe podobieństwo ocen wymagałoby nabrania doświadczenia w stosowaniu tej metody. Nie jest jednak wykluczone, że zaproponowanie innej metodologii dałoby lepsze wyniki.

#### Pośmiennictwo:

1. Raja Benkirane et al. Assessment of a New Instrument for Detecting Preventable Adverse Drug Reactions.: *Drug Saf.* (2015) 38:383-393