

## BIULETYN LEKÓW NR 3/2011

Redaguje Zespół:

Anna Arcab, Magdalena Budny, Mirosław Gospodarczyk, Agata Maciejczyk, Magdalena Marcinkowska, Magdalena Tarkowska, Monika Trojan, Katarzyna Ziółkowska

Od dłuższego czasu uwagę naszą przykuwają planowane zmiany w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jak niejednokrotnie pisaliśmy każde z państw członkowskich - a więc i Polska - zobowiązane są wprowadzić do narodowego prawa nowe zapisy Dyrektywy 2010/84/UE i Rozporządzenia 1235/2010 do lipca 2012 r. Przed przygotowaniem nowelizacji Ustawy Prawo farmaceutyczne i odpowiednich rozporządzeń wykonawczych niezbędny jest namysł nad istotą zmian i zastanowienie się nad sposobami realizacji nakreślonych kierunków przebudowy systemu. Nowe podejście do niepożądanych działań leków będzie miało wpływ na pracę zarówno agencji rejestracyjnych jak i firm farmaceutycznych. Próbując jak najlepiej przygotować się do nowych zadań wertujemy przepisy i artykuły poświęcone wspomnianym zagadnieniom.

Proponujemy Państwu numer Biuletynu Leków zogniskowany na tej tematyce. Poruszyliśmy w nim sprawy, które będą dotyczyć nas bezpośrednio - m.in. nowej definicji niepożądanego działania leku, zgłaszania opisów przypadków powikłań polekowych przez pacjentów. Staraliśmy się też zasygnalizować jakie zmiany będą konieczne na poziomie współpracy międzynarodowej - jakie procedury działania będą obowiązywać w sytuacjach szczególnych, jak oceniane będą jedne z kluczowych dokumentów opracowywanych przez podmioty odpowiedzialne - okresowe raporty o bezpieczeństwie.

Rzecz jasna, nie wyczerpaliśmy wszystkich zagadnień. Nie pisaliśmy o badaniach porejestracyjnych, nowym Komitecie ds. Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, stronach internetowych poświęconych sprawom nadzoru. Mamy nadzieję, że będzie ku temu okazja w kolejnych numerach naszego wydawnictwa.

### BŁĄD W STOSOWANIU LEKU, NADUŻYWANIE LEKÓW, STOSOWANIE LEKU POZA WSKAZANIAMI

Agata Maciejczyk, Monika Trojan

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

W dniu 31 grudnia 2010 r., w Official Journals (L 348/74-99, L 348/1-16), opublikowano nowe przepisy, zmieniające w sposób znaczący zasady nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jedną z zaproponowanych zmian w prawie to nowa definicja niepożądanego działania leku. W wersji oryginalnej sformułowana jest następująco: „*Adverse drug reaction: a response to a medicinal product which is noxious and unintended.*” skreślono dalszy, dotychczas obowiązujący zapis: „*at the doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis or therapy of disease or for the restoration, correction or modification of physiological function*”.

Tym samym pod pojęciem działania niepożądanego jako reakcji na produkt leczniczy, która jest szkodliwa i niezamierzona należy rozumieć również te reakcje,

które wynikają z błędnego stosowania, stosowania we wskazaniach, które nie zostały zaakceptowane (tzw. *off-label use*), reakcje będące konsekwencją stosowania niezgodnego z przeznaczeniem, nadużycia leku, przedawkowania leku.

W zamierzeniu nadzór nad bezpieczeństwem ma obejmować całe spectrum niekorzystnych dla chorego działań leku, bez względu na to, czy był on przyjmowany prawidłowo czy też nie. W jednym miejscu mają być gromadzone wszystkie informacje, służące ocenie profilu bezpieczeństwa danego produktu leczniczego.

Niepokojący jest brak wprowadzenia do przepisów definicji błędu medycznego. W konsekwencji zgłaszaniu i przekazywaniu będą podlegać przypadki zdarzeń, które nie są do końca określone i podlegające różnej interpretacji. Warto może zwrócić uwagę,

że brak definicji nie wynika z przeoczenia, tylko z trudności w jej sformułowaniu w adekwatny sposób.

W jednym ze słowników dostępnych w Internecie możemy przeczytać, że: „*błąd medyczny jest to każde nieprawidłowe lub błędne podanie leku, polegające np. na błędzie w dawkowaniu, drodze podania, podaniu nieprawidłowej postaci farmaceutycznej leku, podaniu leku dla którego minął okres przydatności, nieprzestrzeganie zalecanego czasu podawania leku, brak przestrzegania przeciwwskazań do podawania łącznie niektórych leków*”. Przyczyną błędu może być trudność w odczytaniu odręcznie napisanej recepty i zaleceń, pomylenie leków o podobnych nazwach, brak informacji o czynnikach ryzyka występujących u pacjenta np. alergii na dany lek.

W definicji dostępnej na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zwrócono uwagę, że są to zdarzenia, którym można zapobiec: „*każde możliwe do przewidzenia zdarzenie, które może prowadzić do niewłaściwego stosowania leku, znajdującego się w dyspozycji fachowego pracownika opieki zdrowotnej, pacjenta lub konsumenta*” (*any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient or consumer*).

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Preventing rozwija tę definicję dodając: „*takie zdarzenie może wiązać się z postępowaniem leczniczym, stosowanymi lekami, obowiązującymi procedurami i systemami uwzględniającymi przepisywanie, wydawanie zaleceń, oznakowanie leku, opakowanie leku, nazewnictwo, przygotowywanie preparatu, wydawanie leku z apteki, dystrybucję, edukację, nazewnictwo, monitorowanie i stosowanie*” (*Such events may be related to professional practice, health care products, procedures, and systems, including prescribing; order communication; product labeling, packaging, and nomenclature; compounding; dispensing; distribution; administration; education; monitoring; and use*) [1].

Bezsprzeczne jest zatem, że tylko część błędów medycznych dotyczy błędów w farmakoterapii. Jeden z podziałów błędu medycznego odnoszący się do pracy lekarza przedstawiono w Medycynie Praktycznej [2]. W artykule zaprezentowano podział błędów medycznych na:

- błędy diagnostyczne
- błędy terapeutyczne
- błędy prognostyczne (rokowania).

Wspomniano także o:

- błędy techniczny

- błędy organizacyjny
- błędy opiniodawczym oraz
- błędy logicznym

Błąd związany z podawaniem leków należy - zgodnie z tym podziałem - do błędu terapeutycznego. Popełnienie takiego błędu może być jednak konsekwencją wcześniejszych pomyłek np. błędu w postawieniu diagnozy. Zdarzają się także sytuacje, gdy mimo prawidłowego rozpoznania zastosowane leczenie jest obarczone błędem. Oczywiście pojęcie „błędu terapeutycznego”, jest pojęciem szerszym niż „błąd farmakoterapii”, tak jak pojęcie samej terapii jest pojęciem szerszym od farmakoterapii.

Samo pojęcie błędu medycznego nie ogranicza się zatem do podania leku:

- niewłaściwego
- w niewłaściwej dawce
- niewłaściwemu pacjentowi
- niewłaściwą drogą
- o niewłaściwej porze

Trzeba także podkreślić, że błąd związany z farmakoterapią może popełnić zarówno lekarz jak pielęgniarka, farmaceuta, ratownik medyczny, opiekun chorego, czy sam chory.

D.J.P. Williams [3] przyjął definicję błędu medycznego jako: „*any error in the prescribing, dispensing or administration of a drug, irrespective of whether such errors lead to adverse consequences or not*” - „*błąd w przepisywaniu, wydawaniu lub podawaniu leku, niezależnie od tego, czy wywoła on niepożądane konsekwencje*”. Przy tak zawężonej definicji, sprowadzającej się do błędów farmakoterapii błędy te dzielone są na:

*Błędy związane z przepisywaniem leku* – (np. wynikające z niewyraźnego ręcznego pisania, sięgnięcia po niewłaściwą kartę pacjenta, pomylenie nazwy leku, ominięcie przecinka lub zera w dawce leku, używania niejednoznacznych skrótów – np. MTX oznaczający zwykle Methotrexate może zostać odczytany jako Mitoxantrone, brak zaleceń na piśmie – tylko podanie ich ustnie). Błędy takie nie należą niestety do rzadkości. W przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii prospektywnym badaniu, które trwało 4 tygodnie sprawdzono 36 200 recept. Obliczono, że 1-5% z nich zawierało błędy. Jedna czwarta popełnionych błędów była potencjalnie groźna. Przy rozpatrywaniu tylko tych hipotetycznie poważnych w skutkach błędów – 58% wiązało się z błędem w doborze leku, 42% w sposobie jego przepisania.

- *Błędy związane z wydawaniem leku* (wydanie nieprawidłowej mocy danego produktu, wydanie innego leku o podobnej nazwie np. Lasix (*furosemide*), zamiast Losec (*omeprazole*), *amiloride* zamiast *amlodipine*, wydanie leku niewłaściwemu choremu).
- *Błędy związane z podawaniem leku* (występują, gdy istnieje sprzeczność/różnica między przepisaniem a podanym lekiem - błąd w wyborze właściwego leku, w mocy produktu, postaci, drodze podania, czasie podania). Przykładem takiego błędu może być zbyt szybkie podanie leku dożylnie, gdy zaleca się np. podanie w ciągu kilku minut, ominięcie podania leku, podanie dodatkowej dawki leku, podanie kropli do zdrowego zamiast do chorego oka, zlekceważenie zalecenia dotyczącego wymieszania czy wstrząśnięcia preparatu przed odmierzeniem odpowiedniej dawki, niedostosowanie się do wskazówek by nie łamać/nie rozgryzać tabletki, nieuwzględnienie zalecenia, by nie ssać tabletki podjęzykowej, użycie niewłaściwego rozpuszczalnika itd.

Autor wspomina także o innym podziale na *błędy* (*mistake*) i *potknięcia/omyłki* (*slips, lapses*). Do tych pierwszych zalicza się błędy wynikające z braku wiedzy np. wystąpienie u pacjenta reakcji nadwrażliwości po podaniu leku, na który jest uczulony w wyniku tego, że osoba przepisująca ten lek nie przeprowadziła odpowiedniego wywiadu z pacjentem, więc nie dowiedziała się o znanym już zagrożeniu.

Do *potknięć* można zaliczyć błędy, które wynikają z nieprawidłowej realizacji właściwego zlecenia np. złe odczytanie nazwy leku lub wracając do poprzedniej sytuacji podanie leku, na który pacjent jest uczulony nie dlatego, że niestarannie przeprowadzono wywiad z chorym tylko dlatego, że osoba zlecająca lek zapomniała o tym fakcie.

Szacunki, jak często zdarzają się błędy medyczne, podają rozbieżne dane lub dane biorące pod uwagę bardzo szeroki zakres liczbowy. Tak jest w przypadku oceny przeprowadzonej przez Institute of Medicine, który w swoim raporcie podał, że liczba zgonów spowodowanych błędami leczenia w Stanach Zjednoczonych wynosi od 44 000 do 98 000 rocznie. Liczby te poddawane są jednak w wątpliwość. Przyczyną, która powoduje rozbieżności w szacunkach jest przyjmowanie różnych definicji błędu medycznego i odmiennej klasyfikacji błędów. Jedną z proponowanych ostatnio definicji brzmi: „*Błąd medyczny to niepowodzenie leczenia, które prowadzi - lub może potencjalnie prowadzić - do szkody u pacjenta*”. W zależności od przyjętych metod badania ocenia się, że jedna trzecia do połowy niepożądanych dzia-

łań leków związana jest z błędami medycznymi. Częstość występowania błędów medycznych oceniana jest na 2 do 14% w odniesieniu do pacjentów przyjmowanych do szpitala. Od 1 do 2% pacjentów doznaje szkody z powodu błędu w przepisaniu leku. Błędy w podawaniu leku są przyczyną 7000 zgonów w USA i są przyczyną 1 na 20 hospitalizacji.

Z danych australijskich wynika, że 2-4% przyjęć do szpitala wiąże się z błędami medycznymi. Liczba hospitalizacji związana z leczeniem jest dużo wyższa w przypadku osób powyżej 75 roku życia. Z analizy wynika, że trzy czwarte powikłań można było uniknąć [4]. Skala problemu jest duża, zważywszy, że w około 19-milionowej Australii (dane z 2003 r.) corocznie wypisuje się w przybliżeniu 200 milionów recept - czyli przeciętnie 10 na osobę.

ZUSA płyną niepokojące sygnały, że problemy związane z farmakoterapią, w tym z błędami towarzyszącymi leczeniu nie maleją. W latach 2004-2008 zanotowano 52-procentowy wzrost liczby reakcji niepożądanych u hospitalizowanych pacjentów. Z wstępnych danych wynika, że 4,7% hospitalizacji spowodowana jest reakcjami polekowymi [5].

Świadomość problemu i jego skali wskazuje na konieczność szukania rozwiązań. W roku 2002 pozarządowa, nie nastawiona na zys organizacja promująca bezpieczne i prawidłowe stosowanie leków - United States Pharmacopeia (USP) udokumentowała 192 477 przypadków błędów medycznych. Szczęśliwie większość błędów została skorygowana, zanim pomyłka spowodowała szkodę u pacjenta.

Oszacowano, że około 1,7% błędów (3 213 z 192 477) przyniosło chorym uszczerbek na zdrowiu, z tego w 514 przypadkach pacjenci musieli podlegać leczeniu szpitalnemu lub błąd przyczynił się do przedłużenia hospitalizacji, w 47 przypadkach wymagali ratowania życia, w 20 przypadkach błąd spowodował śmierć chorego. W porównaniu z rokiem poprzednim liczba błędów, które pociągnęły za sobą poważne konsekwencje uległa zmniejszeniu (1,7% w roku 2002 vs 2,4% w 2001 r.).

Z danych zgromadzonych w bazie wynika, że większość (55%) przypadków zgonów pacjentów hospitalizowanych z powodu błędów dotyczy osób w starszym wieku (blisko 10% błędów w przepisywaniu leków przynosi szkodę pacjentom w podeszłym wieku). Do najczęściej popełnianych błędów należy pominięcie podania leku czy pomyłka w dawkowaniu.

Aby przyczynić się do zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii osób starszych USP zaproponowa-

ła listę zaleceń, których przestrzeganie może ustrzec przed popełnieniem błędu:

1. Sprawdź nazwę leku na etykiecie, porównując ją z nazwą na receptce, by upewnić się czy otrzymałeś właściwy lek. Jeżeli to możliwe odczytaj nazwę leku w obecności farmaceuty lub osoby sprawującej nad tobą opiekę.
2. Jeżeli to możliwe, przechowuj wszystkie leki w oryginalnych opakowaniach.
3. Dowiedz się, jak masz postąpić w przypadku ominięcia przyjęcia leku, pamiętaj o skontaktowaniu się z opiekunem lub farmaceutą, jeżeli masz wątpliwości co zrobić.
4. Staraj się realizować wszystkie recepty w tej samej aptece.
5. Czytaj ulotkę dla pacjenta, znajdującą się w opakowaniu leku. Jeżeli brak takiej informacji, to poproś farmaceutę o informację na piśmie na temat leku, który przyjmujesz.
6. Jeżeli lek, który zwykle przyjmujesz jest w innym kolorze, kształcie, rozmiarze poinformuj o tym niezwłocznie farmaceutę.
7. Nie dziel się swoim lekiem i nie przyjmuj od nikogo jego leku.
8. Jeżeli masz wątpliwości związane z przyjmowaniem leku zwróć się do farmaceuty lub osoby sprawującej nad tobą opiekę. Nie zapomnij zapytać o działania niepożądane, jakie lek może wywołać.
9. Jeżeli leczysz się w szpitalu:
  - podawaj swoje nazwisko przed przyjęciem leków, zawsze pokazuj swoje dane identyfikacyjne. Zanim zażyjesz leki poproś pielęgniarkę, o sprawdzenie czy leki, które podaje są przeznaczone dla ciebie,
  - jeżeli leki, które przyjmujesz regularnie nie są podawane w szpitalu w ten sam sposób, zapytaj pielęgniarkę o przyczynę,
  - przypomnij osobie sprawującej nad tobą opiekę - jeżeli jesteś uczulony na jakiś lek lub składnik żywności, lub masz dolegliwość, która może wpływać na działanie niektórych leków.
10. Pamiętaj by poinformować osobę, która sprawuje nad tobą opiekę o jakichkolwiek przyjmowanych przez siebie suplementach diety lub lekach dostępnych w sprzedaży odręcznej.
11. Przygotuj listę wszystkich leków, które przyjmujesz. Lista powinna zawierać następujące informacje:
  - twoje imię, nazwisko, datę urodzenia,

- nazwę leku (nazwy firmowe leków łącznie z nazwami międzynarodowymi),
- moc leku (dawkę),
- wskazówki dotyczące sposobu stosowania, włączając w to informację ile razy na dobę należy przyjmować lek,
- z jakimi płynami lub z jakim posiłkiem należy zażywać lek np. woda, sok,
- o lekach lub składnikach żywności, na które jesteś uczulony
- nazwisko, adres, telefon farmaceuty i osoby sprawującej nad tobą opiekę, łącznie z podaniem, z kim z rodziny należy się skontaktować w nagłej sytuacji.
- Listę należy uaktualniać raz w miesiącu, a jej kopię zawsze mieć przy sobie. Kopię listy należy trzymać w domu i poinformować rodzinę czy przyjaciół gdzie można ją znaleźć.
- Zabieraj tę listę, gdy idziesz do lekarza, do szpitala czy izby przyjęć i pokazuj ją wszystkim osobom sprawującym nad tobą opiekę, by wiedzieli, oni jakie leki przyjmujesz [6].

Analizując powyższe wskazówki można wypunktować większość rodzajów błędów, jakie mogą się zdarzyć przy stosowaniu leków. Już z pobieżnego przeglądu widać, że kwestia interpretacji informacji dotyczących błędów medycznych będzie nastrożać wiele trudności. Nie znaczy to, że nie podejmuje się prób usystematyzowania ocen. Podjął ją m.in. ośrodek w Nowej Zelandii [7]. Ośrodek w Nowej Zelandii zainicjował badanie poświęcone sposobom identyfikacji błędów medycznych. Zaproponowano sposób oceny stopnia możliwości uniknięcia zdarzenia niepożądanego oparty na zebraniu informacji na temat zastosowanego leczenia, stanu chorego i czy podany lek był adekwatny pod względem wielkości dawki, zebranego wywiadu, także pod kątem reakcji alergicznych czy wyników badań laboratoryjnych. Oceniano wyniki i klasyfikowano je od zdecydowanie możliwych do przewidzenia do zdecydowanie niemożliwych do przewidzenia.

Jednak w pierwszej kolejności, jeszcze przed przystąpieniem do analizy należy ustalić jaką definicję błędu medycznego przyjęto. Za przykład może posłużyć cytowana jako ostatnia definicja, że „*błąd medyczny to niepowodzenie leczenia, które prowadzi lub może potencjalnie prowadzić do szkody u pacjenta*”. Definicja ta obejmuje „leczenie”, a więc nie tylko po-

dawanie leku, ale też inne metody terapii, obejmując jednak błędy farmakoterapii i działania niepożądane rozumiane jako niekorzystna reakcja pacjenta, któremu podano w prawidłowy sposób lek dobrej jakości.

Z kolei zawężona definicja przyjęta przez Williama - „*błąd w przepisywaniu, wydawaniu lub podawaniu leku, niezależnie do tego, czy wywoła on niepożądane działanie*” dotyczy wyłącznie pomyłek związanych ze stosowaniem leku.

Pomijając powyższe trudności, pozostaje problem samego *zgłaszania błędów*. Wiadomo, że dotychczasowe systemy zbierające dane o niepożądanych działaniach leku (ndl), nie są efektywne. Szacuje się, że nawet w krajach takich jak Wielka Brytania, mających jeden z najlepszych systemów nadzoru uczestniczy w nim nie więcej niż 10% lekarzy.

Główną przyczyną wymienianą jako powód braku zaangażowania środowiska lekarskiego w monitorowanie ndl jest obawa przed posądzeniem o błąd w sztuce. Błędy medyczne, w tym błędy farmakoterapii mieszczą się przeważnie w tej kategorii. Nie należy więc zakładać, że fachowi pracownicy opieki zdrowotnej będą chętnie zgłaszać takie przypadki. Można przypuszczać, że cel przyświecający zbieraniu informacji – czyli usprawnienie systemu i zapobieganie w przyszłości popełnianiu podobnych błędów - nie przysłoni obaw związanych z ponoszeniem odpowiedzialności za pomyłkę.

Innym zjawiskiem, które obejmuje nowa definicja niepożądanego działania leku jest *nadużywanie leku*, wiążące się z problemem uzależnień lekowych. W wielu przypadkach można przewidzieć na podstawie właściwości farmakologicznych, który lek może być nadużywany i który ma potencjał uzależniający. Problem uzależnień jest znany od dawna, dobrze opisany w podręcznikach.

Jak wiadomo, rozróżniamy uzależnienie psychiczne, rozumiane jako chęć uzyskania dobrego samopoczucia lub uniknięcia przykrych objawów przez okresowe lub zażywanie leku i uzależnienie fizyczne, charakteryzujące się występowaniem objawów ze strony autonomicznego układu nerwowego po przerwaniu stosowania leku. W zależności lekowej może wystąpić tolerancja na lek, czyli konieczność zwiększania dawki w celu osiągnięcia działania farmakologicznego. Jego mechanizm może być różny: zmniejszanie wchłaniania, wzmożenie biotransformacji, zmiany w układzie receptorowym, zaburzenia w zakresie przekaźników. Oprócz uzależnienia lekowego należy wymienić przyzwyczajenie do leku. Czynnikiem usposabiającymi do

uzależnień są predyspozycje psychiczne, łatwy dostęp do leków wywołujących uzależnienie, długotrwałe stosowanie leku, samoleczenie, moda. Przyczyny zależności można zatem upatrywać w czynnikach psychologicznych, socjologicznych i medycznych. Do tych ostatnich zaliczymy np. kontynuację stosowania leków przeciwbólowych podawanych przez długi czas np. po doznanym urazie, przejściu zabiegu chirurgicznego. Do przyczyn psychologicznych należą np. zbyt wygórowane wymagania środowiska, chęć ucieczki od przykrych doznań.

Leki wywołujące zależność to przede wszystkim leki o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, w tym leki nasenne, uspokajające, pobudzające, opioidowe leki przeciwbólne. Nadużywane bywają także inne leki przeciwbólne czy leki przeciwszczepające. Jak widać leki wywołujące uzależnienie należą do różnych grup i mają odmienne mechanizmy działania. Nadużywanie leków powoduje całą gamę różnorodnych problemów. Nadużywanie leków przeciwbólowych może być powodem nefropatii analgetycznej - postępującej niewydolności nerek. Odstawienie leku, od którego pacjent jest uzależniony może prowadzić do wystąpienia zespołu abstynencyjnego, kończącego się nawet zgonem chorego.

Uzależnienia lekowe oprócz wpływu na organizm, np. uszkodzenia narządów prowadzą do wielu niekorzystnych zjawisk społecznych podobnych do tych jakie wywołują narkotyki.

Nadużywanie leków rozumiane w innym sensie – stosowanie leku za często, pochopnie, ”na wszelki wypadek” związane jest np. ze stosowaniem antybiotyków i prowadzi do wytwarzania oporności, co wiąże się następnie z brakiem skuteczności danego chemioterapeutyku. W części przypadków możemy podanie antybiotyku zakwalifikować do stosowania poza wskazaniami np. gdy antybiotyk podaje się w chorobie wirusowej.

Nową definicją niepożądanego działania leku objęto także sytuacje, gdy lek podaje się poza wskazaniami. *Stosowanie leku poza wskazaniami rejestracyjnymi (off label use)* oznacza jego zastosowanie, które nie zostało zaaprobowane przez agencję rejestracyjną. Jako stosowanie *off label use* traktuje się również ordynację leku w zaaprobowanym wskazaniu, ale w populacji, dla której nie jest przeznaczony dany lek, np. stosowanie leku u dzieci, gdy lek jest zarejestrowany dla dorosłych, stosowanie w mniej zaawansowanym stadium choroby, a lek zarejestrowany jest tylko do leczenia ciężkich stanów.

Rozgraniczenie to wydaje się na pierwszy rzut oka podziałem administracyjnym, zwłaszcza, że lekarz ma prawo podać lek opierając się na własnej wiedzy i doświadczeniu, a więc także we wskazaniach, które nie znajdują odzwierciedlenia w oficjalnej informacji o leku (charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta).

Możliwość podejmowania autonomicznych decyzji wynika między innymi z faktu, że lekarz wykonuje tzw. „wolny zawód”. W Kodeksie Etyki Lekarskiej w art. 6 napisano: *”Lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze. Powinien jednak ograniczyć czynności medyczne do rzeczywiście potrzebnych choremu zgodnie z aktualnym stanem wiedzy”*. [8]. Aktualne przepisy prawa nie przewidują wprost możliwości stosowania produktów leczniczych „off label”, jednak w ściśle określonych przypadkach zastosowanie produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami należy identyfikować z dołożeniem należytej staranności w procesie leczenia. Czytając przepisy „na wprost”, zastosowanie produktu poza wskazaniami wydaje się dopuszczalne jedynie wówczas, gdy ma na celu ratowanie życia lub zdrowia pacjenta, dotychczasowe metody leczenia okazały się nieskuteczne lub niewystarczające a podmioty prowadzące proces leczenia wykorzystały wszelkie dostępne i zarejestrowane w danym wskazaniu produkty lecznicze jak również produkty, mające stanowić przedmiot importu docelowego na rzecz indywidualnego pacjenta.

Z drugiej strony Kodeks Etyki Lekarskiej w art. 57 ust. 2 zawiera zapis: *”wybierając formę diagnostyki lub terapii lekarz ma obowiązek kierować się przede wszystkim kryterium skuteczności i bezpieczeństwa chorego”* [8].

Nabyta wiedza i doświadczenie, śledzenie najnowszych osiągnięć medycyny może w pełni usprawiedliwiać zastosowanie leku poza wskazaniami. Jednak dowody na to, że lek można zastosować mogą mieć różną wartość. Można sobie wyobrazić stosowanie leku w nie zaaprobowanym wskazaniu, gdy istnieją naukowe podstawy pozwalające na wniosek o jego skuteczności i bezpieczeństwie podania w tym wskazaniu. Bardziej komfortowa jest sytuacja, jeżeli stosowanie leku w nie zatwierdzonym wskazaniu, poparte jest już dostępnymi danymi potwierdzającymi jego bezpieczeństwo i skuteczne stosowanie w tym nowym wskazaniu, a jedynie czasochłonne procedury administracyjne sprawiają, że wskazanie nie zostało zarejestrowane. Z drugiej strony opisywane są sytuacje, gdy lek stosowany jest po prostu w nie zatwierdzonym wskazaniu czy u grupy pacjentów dla której nie jest przeznaczony.

W 2003 r. dokonano w USA analizy przepisywania leków z wiodących grup terapeutycznych. Wzięto pod uwagę po 3 leki z każdej z grup. Leki te w 21% przypadkach przepisywane były niezgodnie z zaaprobowanymi wskazaniami. Najczęściej poza wskazaniami stosowane były leki przeciwpadaczkowe (74%), neuroleptyki (60%), antybiotyki (41%). W analizie, która objęła 160 powszechnie stosowanych leków obliczono, że 21% ordynacji lekowych dotyczyło stosowania *off label use*. Siedemdziesiąt trzy procent z nich nie miało oparcia w danych naukowych. Dotyczyło to w szczególności leków neuroleptycznych i antydepresyjnych. Często poza wskazaniami stosowano także leki biologiczne np. epoetynę alfa (preparat Prockit, Eprex) i bewacizumab (preparat Avastin) [9].

Nie chodzi zatem o rozgraniczenie administracyjne czy swobodę daną lekarzowi w doborze leku, a istota problemu to przedstawienie wyników wiarygodnych, poprawnych metodologicznie badań, które dowodzą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w danym wskazaniu. Jest to zatem kwestia fundamentalna.

Problem stosowania leków poza wskazaniami widać najlepiej w odniesieniu do populacji pediatrycznej. W lecznictwie dostępnych jest szereg produktów zarejestrowanych na podstawie badań przeprowadzonych wyłącznie z udziałem dorosłych pacjentów. Z jednej strony leki poza wskazaniami powinno podawać się w wyjątkowych sytuacjach, z drugiej strony brak badań z udziałem dzieci przekreśla stosowanie wielu leków, co do których wartości nikt nie ma wątpliwości. Biorąc pod uwagę aspekty prawne, zastosowanie takiego leku mieści się w pojęciu *„dołożenia należytej staranności i zastosowania aktualnej wiedzy medycznej”*. W tegorocznym Przeglądzie Lekarskim nr 68/1 znajdziemy następującą interpretację prawną: *„przez należyłą staranność należy rozumieć wykonanie wobec pacjenta wszelkich czynności leczniczych i lekarskich, których podjęcie jest niezbędne ze względu na stan zdrowia chorego oraz prawidłowość i skuteczność procesu leczenia. Należy przy tym pamiętać, że katalog czynności leczniczych obejmuje między innymi leczenie farmakologiczne, którego rozpoczęcie w czasie rokującym największymi szansami powodzenia (czyli uzyskania oczekiwanego efektu w postaci poprawy stanu zdrowia, zatrzymania postępów choroby, remisji lub całkowitego wyleczenia) stanowi prawidłowe postępowanie z punktu widzenia aktualnych wskazań wiedzy medycznej w zakresie postępowania terapeutycznego”*[10].

Stosowanie leku poza wskazaniami w populacji pediatrycznej polega często na wdrażaniu leczenia w oparciu o standardy medyczne, które w wielu przypadkach dopuszczają możliwość postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w oparciu o produkt leczniczy poza jego ścisłą rejestracją.

Standardy medyczne opracowywane przez towarzystwa naukowe w formie zaleceń nie mają charakteru prawnego, oparte są na aktualnej wiedzy medycznej, na medycynie opartej na dowodach. Standardy medyczne ułatwiają pracę lekarzowi, ale nie mogą stanowić bezwzględneho wymogu ich stosowania, gdyż odnoszą się zwykle do sytuacji przeciętnej, najczęściej występującej. W praktyce lekarskiej bardzo często występują sytuacje odbiegające od przeciętnych i najczęstszych. Jednak możliwość podejmowania samodzielnych decyzji nie oznacza zupełnej dowolności postępowania w procesie leczniczym.

Swoboda w przepisywaniu leków, jaką mają lekarze, pozwala na wprowadzanie nowych sposobów leczenia, szczególnie, gdy stosowane uprzednio leczenie nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Zapewnia szybki dostęp do nowych leków i wprowadzenie nowych terapii w sytuacjach nagłych. Jest zwykle jednym z niewielu sposobów leczenia rzadko występujących chorób, tzw. chorób sierocych.

Zagrożenia, które niesie ze sobą stosowanie leku poza zaaprobowanymi wskazaniami to podważenie zaufania do leku - jeżeli podanie leku przyniesie negatywne skutki. Należy także wspomnieć o aspekcie ekonomicznym. Wprowadzanie i stosowanie nowych leków wiąże się zwykle z wyższymi kosztami. Podawanie leków poza wskazaniami zapewnia ich szerokie stosowanie – bez uprzedniego przeprowadzenia badań. Zniechęca do prowadzenia badań klinicznych dotyczących nowego wskazania, jeżeli lek, bez przedstawienia dowodów naukowych, i tak stosowany jest w takim wskazaniu.

Leki powodują *działania niepożądane*, nawet gdy stosowane są zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami, zaakceptowanymi w oparciu o wyniki badań klinicznych. Od czasu do czasu wycofywane są leki, gdy okazuje się, że wywołują one ciężkie reakcje, które nie zostały wykryte w fazie badań nad lekiem. Dotyczy to także stosowania leków poza wskazaniami, gdy zagrożeń związanych z farmakoterapią nie można uniknąć lub ich zminimalizować.

Lekarze i pacjenci myśląc o roli agencji rejestracyjnych sądzą, że wprowadzenie leku na rynek jest równoznaczne z poręczeniem za jego skuteczność

i bezpieczeństwo we wszystkich potencjalnych zastosowaniach.

Trzeba wziąć pod uwagę, że obszar niepewności co do profilu bezpieczeństwa leku stosowanego we wskazaniach innych od zaaprobowanych jest jeszcze większy.

Poszerzenie definicji działania niepożądanego o nowe kategorie, w tym o powyżej omówione błędy, nadużywanie i stosowanie leku poza zatwierdzonymi wskazaniami wymagać będzie opracowania nowej metodologii pracy związanej z koniecznością osobnego rozpatrywania poszczególnych rodzajów działań niepożądanych. Do tej pory można było, w celu ogólnej orientacji, przejrzeć zestawienie zgłoszonych ndl, które obserwowano w związku z podaniem danego leku. Obecność w wykazie ciężkich, szczególnie zagrażających życiu ndl - mówiła o ryzyku jakie niesie ta terapia.

Po zmianie definicji analiza takiego zestawienia mija się z celem. Trudno bowiem interpretować daną reakcję, jeżeli nie zbierzemy przedtem danych, czy lek podano prawidłowo. Jeżeli popełniono błąd, który mógł polegać na pomyleniu dawki, częstości podania, a nawet samego leku, to fakt wystąpienia u pacjenta poważnych konsekwencji nie wyklucza, że lek ten jest skuteczny i bezpieczny, gdy poda się go prawidłowo.

Podanie leku poza zatwierdzonymi wskazaniami to również kilka możliwości, zaczynając od pochoptego stosowania opartego np. wyłącznie na intuicji, a kończąc na stosowaniu opartym na wynikach badań klinicznych, które nie znalazły jeszcze odzwierciedlenia w postępowaniu rejestracyjnym.

Ustalenie sposobu zgłaszania poszczególnych kategorii ndl (np. poprzez opracowanie odrębnych formularzy) pozwoliłoby na stworzenie podzbiorów zgłoszeń w bazie danych. Skomplikowałoby to jednak sam system monitorowania, bezpieczeństwa farmakoterapii jako jeden z argumentów, podawanych jako przyczyna zaniechania zgłaszania ndl jest właśnie nieprzyjazny system.

Do tej pory osoba zgłaszająca przypadek nie miała obowiązku dokonywania jego oceny. Wystarczyło, że opíše reakcje zaobserwowane u pacjenta. Jeżeli choremu podawano kilka leków, nadawca nie musiał wskazywać, który z nich podejrzewa o spowodowanie ndl. Wskazanie na typ reakcji (prawidłowe podanie, błąd, przedawkowanie, podawanie poza wskazaniami itd.) wymusza dokonanie chociażby wstępnej oceny. Jest to niewątpliwie utrudnienie - kolejny powód wymieniany jako przyczyna zaniechania zgłaszania ndl – czyli brak pewności co do związku przyczynowo-

skutkowego między lekiem a reakcją, w tym obawa przed ośmieszeniem, gdy ocena okaże się chybiona.

Trzeba także wziąć pod uwagę poszerzenie grup osób uprawnionych do przekazywania opisów przypadków ndl o pacjentów i ich opiekunów, dla których zgłaszanie ndl będzie nowe i z założenia powinno być możliwie proste, a jego złożoność wydaje się wobec nowych przepisów nieuchronna.

Wszystko to sprawia, że nadchodzące zmiany, które Polska powinna zaimplementować do prawa narodowego najpóźniej w lipcu 2012 r., z założenia mające ulepszyć system nadzoru - mogą okazać się trudne w realizacji. Tym bardziej należy się do nich jak najszybciej przygotować.

Piśmiennictwo:

1. Flynn E.A.: A Brief History of Medication Errors. Center for Pharmacy Operations Design, Auburn University, Alabama
2. Serwach M. Pojęcie błędu medycznego, szkody, związku przyczynowego oraz winy jako przesłanek odpowiedzialności cywilnej lekarza. *Medycyna praktyczna* 11/2010, 119-127
3. DJP Williams. Medication errors; *J.R.Physicians Edinb.* 2007; 37:343-346
4. Runciman W.B et al. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Oxford Journals Medicine Int. Journal for Quality in Health Care* Volume 15, Issue suppl 1, i49-i59
5. *Reactions* 23 Apr 2011, No 1348/1349, 410.
6. Tips to Help Seniors Reduce Medication Errors; <http://www.pioneerthinking.com/ara-seniorsmed.html>
7. Desiree L. Kunac and Michael V. Tatley. Detecting Medication Errors in the New Zealand Pharmacovigilance Database – A Retrospective Analysis *Drug Safety* 2011; 34(1): 59-718.
8. Kodeks Etyki Lekarskiej (Warszawa 2004)
9. Randall S. Stafford, M.D. Ph.D.: Regulating off-label use- rethinking the role of the FDA. *N.Engl. J.Med* 2008: 358: 1427-1429, z 3 kwietnia 2008 r.
10. Justyna Zajdel.: Stosowanie produktów leczniczych "off- label use" w populacji pediatrycznej- działanie na granicy ryzyka, czy dołożenie należytej staranności? *Przegląd Lekarski* 2011/68/1, 33-39

### **OKRESOWE RAPORTY O BEZPIECZEŃSTWIE W ŚWIETLE NOWYCH PRZEPISÓW DYREKTYWY PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY 2010/84/UE Z DNIA 15 GRUDNIA 2010 R., ZMIENIAJĄCEJ W ZAKRESIE NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII DYREKTYWĘ 2001/83/WE W SPRAWIE WSPÓLNOTOWEGO KODEKSU ODNOŚĄCEGO SIĘ DO PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI**

Jednym z podstawowych dokumentów przygotowywanych od lat przez podmioty odpowiedzialne są okresowe raporty o bezpieczeństwie. Obowiązek ich opracowywania dotyczy całego okresu obecności danego produktu na rynku - od momentu jego dopuszczenia do obrotu do wykreślenia z rejestru.

Układ formalny okresowego raportu o bezpieczeństwie (*Periodic Safety Update Report – PSUR*) określają przepisy. Również częstość i czas w jakim *PSUR* ma być opracowany i przekazany agencji rejestracyjnej reguluje prawo. W okresowym raporcie o bezpieczeństwie analizuje się wszystkie opisy niepożądanych działań leku, zgromadzone w danym przedziale czasowym. Bierze się pod uwagę zgłoszenia ze wszystkich krajów, w których lek jest zarejestrowany, ze wszystkich źródeł – a więc przekazane przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej, dane z piśmiennictwa, z badań klinicznych, badań epidemiologicznych, od pacjentów i ich rodzin, a w niektórych przypadkach - także z doniesień prasowych. Przegląd zgromadzonych przypadków ma na celu znalezienie odpowiedzi na pytanie - czy w świetle nowych informacji profil bezpieczeństwa produktu nie uległ zmianie.

Konsekwencją poszerzenia wiedzy o leku może być potrzeba podjęcia kroków zwiększających bezpieczeństwo stosowania produktu, a w skrajnych przypadkach decyzja o jego wycofaniu z lecznictwa. Do najczęstszych działań należy zmiana informacji o leku, polega-

jąca zwykle na ograniczeniu stosowania leku – dodanie przeciwwskazań, ostrzeżeń, zmiana sposobu dawkowania, skreślenie jednego ze wskazań, wymienienie nowo wykrytych działań niepożądanych.

Do tej pory obowiązek przygotowywania *PSUR*ów dotyczył wszystkich preparatów zarejestrowanych jako produkty lecznicze. Obejmował on zarówno leki innowacyjne jak odtwórcze, specjalistyczne i szeroko stosowane, dostępne z przepisu lekarza i do nabycia w sprzedaży odręcznej.

*Nowe przepisy, opublikowane 31 grudnia 2010 r. ustalają i zapowiadają wiele zmian. Obowiązkiem każdego z państw członkowskich jest ich wdrożenie do 21 lipca 2012 r. Zmiany dotyczą m.in. okresowych raportów o bezpieczeństwie.*

Podkreślono, że w raporcie *PSUR* nowego formatu obowiązkowo powinna się znaleźć analiza współczynnika spodziewanych korzyści ze stosowania leku do możliwych do przewidzenia zagrożeń. Analiza nie powinna się ograniczać do opisu zgłoszeń o indywidualnych przypadkach niepożądanych działań leku (ndl).

Ważną zmianą jest zwolnienie z obowiązku opracowywania raportów okresowych dla wielu grup leków.

W preambule Dyrektywy napisano, że można odstąpić od przygotowywania *PSUR*ów dla leków odtwórczych, produktów leczniczych zawierających

substancję czynną, dla której wykazane zostało ugruntowane zastosowanie, a także w przypadku leków homeopatycznych i tradycyjnych produktów roślinnych.

W przepisach pozostawiono jednak „furtkę” - jeżeli zdaniem organu kontroli leków brak raportu okresowego byłby jednoznaczny z brakiem dostępu do danych i mogłoby to mieć wpływ na zdrowie publiczne, to dana agencja narodowa ma prawo utrzymać wymóg przedstawienia *PSUR*.

Odzwierciedlenie w przepisach Dyrektywy znalazła procedura wspólnej oceny *PSUR*ów dotyczących tej samej substancji czynnej (tzw. procedura *PSUR Worksharing*).

Jednym z warunków dokonywania takich ocen jest ujednolicenie dat opracowywania dokumentów - by ocenie podlegały raporty obejmujące te same przedziały czasowe. Ma temu służyć unijna data referencyjna *EU harmonized birthdate* oraz wynikająca z niej data zakończenia włączania danych do opracowywanego dokumentu – data lock point – *DLP*. Lista z ustalonymi datami ma być zamieszczana na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków i stronach internetowych agencji narodowych. Obecnie lista taka jest dostępna na stronie internetowej <http://www.hma.eu>. Można dotrzeć do tej informacji przez stronę internetową EGA- <http://www.egagenerics.com>

Na liście figurują wyznaczone agencje rejestracyjne państw UE, które są odpowiedzialne za ocenę *PSUR*ów dla określonej substancji czynnej *P-RMS - PSUR Reference Member State*. Opublikowana obecnie lista jest aktualna na czerwiec 2011 r.; zawiera 502 pozycji. Przygotowana została również druga, dodatkowa lista, zawierająca substancje czynne, dopuszczone do obrotu przed 1976 r. Lista ta nosi nazwę: „*Additional list of EU HBDs and DLPs. PSUR synchronisation list, status June 2011*” Ta „dodatkowa” lista jest znacznie obszerniejsza od listy „*PSUR Worksharing*”, zawiera 1327 pozycji.

Zaleca się, aby firmy, będące podmiotami odpowiedzialnymi dla produktów odtwórczych, również dostosowywały się do ustalonych dat *EU HBD (EU Harmonized Birthdate)* i *DLP (Data Lock Point)*.

Zgodnie z ustaleniami zawartymi w nowych zapisach Dyrektywy, zharmonizowana częstość składania raportów *PSUR* i unijna data referencyjna mogą zostać ustalone po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee-PRAC*) przez jedno z następujących gremiów:

- Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*), gdy co najmniej jedno z pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zostało wydane zgodnie z procedurą centralną,
- grupę koordynacyjną, (*Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures-CMDh*) w pozostałych przypadkach.

Do celów wspólnej oceny raportów okresowych, zawierających tę samą substancję czynną lub tę samą kombinację substancji czynnych datę tę ustala się jako:

- datę wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej,
- jeżeli nie udaje się ustalić tej daty, to zwykle obiera się najwcześniejszą ze znanych dat wydania pozwoleń.

Podmioty odpowiedzialne mogą składać do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub do grupy koordynacyjnej wnioski o ustalenie unijnych dat referencyjnych lub zmianę częstości składania raportów okresowych. Dotyczy to różnych sytuacji, zarówno proceduralnych (osiągnięcia harmonizacji, uniknięcia powielania ocen), jak merytorycznych (związanych ze zdrowiem publicznym). Wnioski takie składać należy w formie pisemnej. Powinny zawierać uzasadnienie zmiany.

Po konsultacji z Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub grupa koordynacyjna przyjmuje lub odrzuca wnioski. Wszelkie zmiany dat lub częstości składania *PSUR* podawane są do publicznej wiadomości przez Europejską Agencję Leków. W przypadku przyjęcia zmiany, podmioty odpowiedzialne składają wniosek o zmianę (*variation*).

Wszelkie zmiany dat i cyklu składania raportów okresowych określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wchodzi w życie sześć miesięcy po dacie publikacji.

W opublikowanych zmianach do Dyrektywy, w jej części IX, poświęconej nadzorowi nad bezpieczeństwem farmakoterapii w rozdziale 3 zatytułowanym „Rejestrowanie, zgłaszanie i ocenianie danych w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” odrębną sekcję (sekcja nr 2) poświęcono okresowym raportom o bezpieczeństwie produktu leczniczego.

Przyjęto, że raporty *PSUR* będą przekazywane drogą elektroniczną.

W art. 25 a Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady zmieniającego – w zakresie nadzoru nad bez-

pieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – Rozporządzenie (WE) Nr 726/2004 ustanowiono, że Europejska Agencja Leków, współpracując z agencjami narodowymi i Komisją Europejską, utworzy i będzie prowadzić bazę okresowych raportów oraz ich ocen. Baza ma być udostępniona Komisji, agencjom narodowym, Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi i grupie koordynacyjnej.

Cykl opracowywania okresowych raportów nie uległ zmianie w stosunku do obecnie obowiązującego.

Gdy produkt leczniczy nie został wprowadzony do obrotu, *PSUR* należy składać przynajmniej co sześć miesięcy po wydaniu pozwolenia i do momentu wprowadzenia do obrotu.

Jeżeli produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu, okresowe raporty należy przedstawiać przynajmniej co 6 miesięcy przez pierwsze dwa lata od pierwszego wprowadzenia do obrotu, raz do roku przez następne dwa lata, a następnie w odstępach trzyletnich.

Procedura oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie jest prosta w przypadku preparatów zarejestrowanych tylko w jednym kraju, w pozostałych przypadkach procedura ta jest skomplikowana.

W przypadku produktów dostępnych tylko w jednym kraju, agencja narodowa ocenia raport okresowy takiego produktu.

Jeżeli chodzi o ocenę produktów dopuszczonych w co najmniej dwóch państwach członkowskich dokonuje się wspólnej oceny (po ustaleniu unijnej referencyjnej daty i częstości składania *PSUR*).

Ocenę prowadzi państwo członkowskie (Member State - MS) - czyli agencja narodowa państwa wyznaczonego przez grupę koordynacyjną. Dotyczy to produktów, które nie zostały zarejestrowane procedurą centralną.

W przypadku leku zarejestrowanego procedurą scentralizowaną ocena należy do *rapporteur*a wyznaczonego przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.

Wybierając państwo (agencję), grupa koordynacyjna kieruje się m.in. informacjami, które państwo członkowskie pełniło rolę państwa referencyjnego oceniającego dokumentację rejestracyjną danego produktu (Reference Member State - RMS).

Państwo członkowskie lub *rapporteur* przygotowuje raport oceniający (Assessment Report - AR). Ma na to

60 dni. Przygotowany raport przesyła do Europejskiej Agencji Leków i zainteresowanym państwom członkowskim. Europejska Agencja Leków przesyła raport podmiotowi odpowiedzialnemu. Zarówno państwa członkowskie jak podmiot odpowiedzialny mają 30 dni na zgłoszenie ewentualnych uwag. Uwagi należy przekazywać Europejskiej Agencji Leków i *rapporteur*'owi lub państwu/ (agencji), która dokonywała oceny.

Autor raportu oceniającego, po otrzymaniu uwag powinien je uwzględnić w swoim dokumencie. Ma na to 15 dni. Po tym czasie zobowiązany jest przekazać raport Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii. Komitet przyjmuje na najbliższym posiedzeniu raport oceniający, wprowadzając (lub nie) dalsze zmiany i wydając zalecenia.

Jeżeli wystąpią zdania odrębne, to należy je opisać, podając uzasadnienie stanowiska. Europejska Agencja Leków włącza raport oceniający i zalecenia do bazy danych. Przekazuje także raport i zalecenia podmiotowi odpowiedzialnemu.

Po ocenie raportów okresowych właściwe władze krajowe (agencje rejestracyjne/organy kontroli leków) podejmują decyzję, czy w świetle zebranych danych konieczne są działania. W zależności od sytuacji pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostaje utrzymane, zmienione, zawieszono lub cofnięte.

Jeżeli zalecono podjęcie kroków dotyczących produktów, które nie były rejestrowane w procedurze centralnej, to grupa koordynacyjna, w ciągu 30 dni od otrzymania raportu oceniającego, zapoznaje się z raportem i przyjmuje stanowisko o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub unieważnieniu/cofnięciu pozwoleń, łącznie z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

Gdy w ramach grupy koordynacyjnej państwa członkowskie posiadające przedstawicieli osiągną w drodze konsensusu porozumienie, jakie działania należy podjąć to przewodniczący grupy odnotowuje zawarcie porozumienia i przesyła je posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (podmiotowi odpowiedzialnemu) i państwom członkowskim. Wówczas państwa członkowskie podejmują kroki zgodnie z rodzajem podjętej decyzji i harmonogramem jej wdrożenia.

W przypadku zmiany, podmiot odpowiedzialny składa właściwym władzom wnioski o zmianę (*variation*), łącznie ze zaktualizowaną charakterystyką produktu leczniczego i ulotką dla pacjenta, w ramach narzuconych terminów.

Gdy nie udaje się osiągnąć porozumienia między państwami, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje Komisji Europejskiej, która stosuje procedurę określoną w art. 33 i 34 Dyrektywy.

Jeżeli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie, mające swoich przedstawicieli w grupie koordynacyjnej lub stanowisko większości państw członkowskich różni się od zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wówczas grupa koordynacyjna dołącza do porozumienia lub stanowiska większości wyczerpujące wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniami.

W przypadku, gdy wspólna ocena dotyczyła produktów, z których co najmniej jeden zarejestrowany został procedurą centralną, Komitet ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi, w ciągu 30 dni od otrzymania raportu oceniającego od Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii rozpatruje raport i wydaje opinię o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu lub unieważnieniu/cofnięciu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, wraz z harmonogramem wdrażania odpowiednich kroków.

W przypadku gdy opinia Komitetu ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi różni się od zalecenia Komitetu ds. oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, Komitet ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi dołącza do swojej opinii wyczerpujące wyjaśnienie naukowe zaistniałych różnic wraz z zaleceniem.

Na podstawie opinii Komitetu ds. Produktów Lecznicych Stosowanych u Ludzi, Komisja Europejska przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich, w sprawie środków, które należy podjąć w stosunku do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych procedurą.

Do przyjęcia decyzji i jej wdrożenia stosuje się art. 33 i 34 Dyrektywy.

Jeżeli w opinii stwierdzono, że konieczna jest zmiana w pozwoleniu, zawieszenie lub unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych zgodnie z procedurą centralną, to do podjęcia decyzji stosuje się art. 10 Rozporządzenia (WE) nr 726/2004. a także art. 127 a Dyrektywy.

Obok decyzji o odstąpieniu od przygotowywania raportów okresowych dla części leków *novum* stanowi opi-

sanie procedury wspólnej oceny raportów okresowych.

Warto wspomnieć, że oceny takie prowadzone są od kilku lat. Ustalenia, która z agencji narodowych będzie oceniać okresowe raporty dla których substancji odbywa się obecnie na poziomie Pharmacovigilance Working Party. Opracowano wytyczne do prowadzenia tych ocen. Mimo niedługiego czasu, od którego toczą się oceny, wytyczne zostały już zmieniane.

Obowiązują wytyczne dla podmiotów odpowiedzialnych dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) w celu ujednoczenia dat oceny wspólnej tych opracowań z lipca 2010 r. Dokument zamieszczony na stronie internetowej [www.hma.eu](http://www.hma.eu), *Guidance Document for Marketing Authorisation Holders on Submissions of PSURs under the EU PSUR Work Sharing Scheme*".

Wytyczne w sposób bardzo szczegółowy opisują sposób postępowania. Podmiot odpowiedzialny przekazując do oceny raport okresowy powinien dołączyć pismo przewodnie. Wzór takiego pisma można znaleźć na stronie ([www.hma.eu/80.html](http://www.hma.eu/80.html)).

Powinno ono zawierać następujące informacje:

1. oświadczenie, że składany raport *PSUR* jest złożony zgodnie ze zharmonizowaną datą zakończenia włączania danych i w ramach wspólnej oceny raportów okresowych
2. numer procedury (nadany dla każdej substancji, ujęty w tabeli zawierającej zharmonizowane daty zakończenia włączania danych)
3. Do pisma dołączona jest tabela, która przedstawia:
  - informacje o tym, w których krajach unijnych zarejestrowany jest produkt leczniczy
  - nazwę podmiotu odpowiedzialnego
  - nazwy handlowe produktów leczniczych, zawierających omawianą substancję czynną, postać farmaceutyczną oraz
  - moc
  - numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, łącznie z numerem procedury wzajemnego uznania (*mutual recognition procedure MRP*) lub procedury zdecentralizowanej (*decentralised procedure - DCP*), jeżeli to ma zastosowanie.

W piśmie należy przedstawić w zestawieniu tabelarycznym:

1. dla każdego produktu różnice między *SmPC* czyli ChPL a *RSI* czyli zwykle *CCDS/CCSI*
2. dla produktów innowacyjnych należy przedstawić

projekt opisu profilu bezpieczeństwa (Core Safety Profile - CSP) oraz różnice między RSI a proponowanym CSP. RSI (Reference Safety Information) odnosząca się do PSUR to zwykle: *Company Core Data Sheet* (CCDS) lub *Company Core Safety Information* (CCSI). RSI to zbiór informacji, który powinien zostać uwzględniony we wszystkich aktualnych ChPL produktów zarejestrowanych w krajach członkowskich (Member States) w dniu zakończenia zbierania danych (Data Lock Point) do okresowego raportu PSUR.

3. Streszczenie danych o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, zebrane w PSUR - zgodnie z podanym wzorem. Odpowiedzi należy przesyłać do kraju P-RMS oraz do wszystkich krajów członkowskich, gdzie podmiot odpowiedzialny posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, które zawierają ocenianą substancję czynną.

Informacja o bezpieczeństwie, przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny w „umownej” wersji ChPL będzie stanowiła propozycję opisu profilu bezpieczeństwa leku (Core Safety Profile - CSP).

Informacje tam zawarte powinny być włączone do wszystkich ChPL podlegających procedurze, we wszystkich państwach unijnych.

Kalendarz prowadzenia procedury przedstawia tabela na stronie 57.

Po zakończeniu oceny, kraj P-RMS wysyła WS-Final PSUR AR z uzgodnionym CSP do osób wyznaczonych przez MAHs do kontaktu.

Gdy PSUR stanowi część dossier składanego z wnioskiem o rerejestrację produktu innowacyjnego, wówczas WS-Final PSUR AR jest rozsyłany w tym samym czasie co raport oceniający przygotowywany w celu przedłużenia rejestracji.

Jeżeli wraz z PSUR składany jest RMP to nie jest on oceniany jako część PSUR tylko w ramach osobnej procedury.

Końcowy raport oceniający zawiera informację, kiedy powinien zostać przygotowany następny raport PSUR.

W czasie gdy zostanie rozesłany końcowy raport oceniający i opis profilu bezpieczeństwa zostanie uzgodniony, podmioty odpowiedzialne (MAHs) porównują uzgodniony opis profilu bezpieczeństwa (CSP) z aktualnie zatwierdzoną wersją ChPL (SmPC).

Jeżeli istnieją różnice – należy uzupełnić brakujące informacje, dane to powinny znaleźć się w ChPL (SmPC)

w ciągu 120 dni od zakończenia procedury, poprzez dokonanie zmiany typu II.

Jeżeli toczy się procedura arbitrażowa, zmiany w CSP dokonuje się zazwyczaj po publikacji decyzji Komisji Europejskiej. Kraj P-RMS informuje o wyniku procedury oceny *rappporteur'a* prowadzącego procedurę arbitrażową. Zmiany prowadzone po zakończeniu procedury arbitrażowej powinny uwzględniać wszystkie zalecenia wydane w wyniku oceny PSUR, także te, które nie były przedmiotem arbitrażu

W niektórych przypadkach ChPL (SmPC) musi zostać uaktualniona o dane wynikające z oceny PSUR, zanim rozstrzygnięta zostanie procedura arbitrażowa. Ma to miejsce w sytuacji, gdy od zmiany informacji zależy bezpieczeństwo stosowania leku.

Między składaniem PSUR – CSP nie jest zmieniany.

Podmioty odpowiedzialne mają jednak obowiązek aktualizacji ChPL (SmPC), jeżeli wykryją nowe dane.

Gdy podmiot odpowiedzialny zakończy zbieranie danych do kolejnego PSUR, powinien także przedstawić propozycję uaktualnionego CSP.

Powyższe wytyczne nie będą zgodne z nowymi zapisami Dyrektywy. Należy spodziewać się nowych wytycznych odnoszących się do zmienionego trybu oceny. Zwłaszcza, że z założenia dyrektywa nigdy nie zawiera tak szczegółowych opisów procedur postępowania jak wytyczne.

Z dotychczasowych doświadczeń widzimy, że sytuacjami najbardziej typowymi wynikającymi z oceny jest konkluzja o zachowanym stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Niejednokrotnie formułowane są zalecenia jakie działania niepożądane powinny być szczególnie wnikliwie monitorowane w przyszłości.

W wielu przypadkach zebrane dane wymagają jednak aktualizacji informacji o leku. Kluczowym dokumentem opracowywanym po ocenie raportów okresowych dla danego leku jest opracowanie profilu bezpieczeństwa leku - *Core Safety Profile*. Zawiera ona wszystkie kluczowe dane, które powinny znaleźć odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego leku innowacyjnego i leków odtwórczych.

Ze wspólnej oceny raportów okresowych wynika zatem ujednoclenie charakterystyk produktów leczniczych i ulotek dla pacjentów zawierających tę samą substancję czynną. Ujednoclenie odnosi się w tym przypadku do zapisów związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu.

Wydaje się, że oprócz oszczędzenia pracy, poprzez wyeliminowanie dokonywania tych samych ocen przez wszystkie agencje rejestracyjne, jest to najważniejsza korzyść ze wspólnej oceny.

W sytuacjach trudniejszych, ale występujących rzadziej, po wspólnej ocenie dysponujemy też jednoli-

tymi zaleceniami kierowanymi do wszystkich krajów członkowskich, w których dany lek jest zarejestrowany i wszystkich podmiotów mających ten lek w swoim *portfolio*.

Tabela 1.

Dzień	Czynności
-30-0	Kraj P-RMS waliduje <i>dossier</i> , rozsyła kalendarz procedury do krajów członkowskich ( <i>member state - MS</i> ) i podmiotów odpowiedzialnych ( <i>marketing authorisation holder-MAH</i> ). Jeżeli P-RMS potrzebuje dodatkowych danych/informacji MAHs mają 14 dni na ich przekazanie. Czas na rozpoczęcie oceny to 30 dni.
0	Rozpoczęcie procedury
40	Kraj P-RMS po dokonaniu oceny raportów PSUR, które zostały złożone do organu kontroli leków tego kraju, rozsyła wstępny raport oceniający- <i>WS-Preliminary Assessment Report (WS-PSUR AR)</i> do MSs (w celu otrzymania komentarzy) oraz do MAHs (informacja).
70	MSs przesyłają komentarze oraz wszelkie dodatkowe informacje, uzyskane w wyniku oceny raportów PSUR, które zostały złożone od tych krajów. Informacje te są przesyłane do kraju P-RMS.
74	W przypadku osiągnięcia konsensusu raport wstępny staje się raportem końcowym – <i>Final Assessment Report (WS-Final PSUR AR)</i> . P-RMS rozsyła do MSs i MAHs- <i>WS-Final PSUR AR</i> i uzgodniony CSP
74	W innych przypadkach następuje przerwa w procedurze - tzw. „clock stop”. Ma on miejsce w trzech sytuacjach: Clock stop 1. gdy zaproponowano niewielkie zmiany do CSP P-RMS rozsyła do MAHs listę pytań ( <i>List of Questions-LoQ</i> ) z kopią do MSs. Na odpowiedź MAHs mają 30 dni. Gdy odpowiedzi są satysfakcjonujące P-RMS opracowuje w ciągu 30 dni projekt końcowego raportu oceniającego - <i>draft WS Final PSUR AR</i> i CSP. 2. Gdy w <i>WS-PSUR AR</i> zidentyfikowano istotne informacje wpływające na ocenę wartości leku – współczynnik korzyści do ryzyka, P-RMS przygotowuje raport dla <i>Pharmacovigilance Working Party – PhVWP</i> . Raport ten powinien uwzględniać wszystkie uwagi zgłoszone przez P-CMSs (kraje współoceniające, CMSs). W zależności od opinii wydanej przez PhVWP procedura oceny PSUR jest kontynuowana lub ulega zakończeniu. Clock stop 3. Gdy z uwag zgłoszonych przez P-CMS ( <i>PSUR Concerned Member State</i> ) widać znaczące rozbieżności w <i>SmPCs (Summary of Product Characteristics)</i> , zatwierdzonych w różnych krajach, za punkt odniesienia przyjmuje się <i>SmPC</i> produktu innowacyjnego /leku oryginalnego. Kraj P-RMS wysyła o tym informację do <i>CMDh (Co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures)</i> z prośbą o zharmonizowanie dokumentów. Jeżeli jednak rozbieżności dotyczą kwestii bezpieczeństwa, pozostawia się ją do rozstrzygnięcia PhVWP (pierwsza instancja). Ocena PSUR może być kontynuowana bez uzgodnionego CSP.
75	Koniec clock stop. P-RMS rozsyła <i>WS-Draft Final AR</i>
90	MSs przesyłają komentarze
95	W przypadku osiągnięcia konsensusu P-RMS przesyła do MSs i MAHs końcowy raport oceniający – <i>WS-Final PSUR AR</i> i uzgodniony CSP
110	W przypadku odmiennych zdań ze strony MSs lub MAHs: 15 dni na osiągnięcie porozumienia (dodatkowe informacje, wyjaśnienia). Gdy osiągnię się konsensus - zakończenie procedury.
110-125	Przy braku porozumienia P-RMS przesyła sprawę do rozstrzygnięcia przez PhVWP.

## PROCEDURY POSTĘPOWANIA NA POZIOMIE UNIJNYM

W dniu 31 grudnia 2010 r. w opublikowano w *Official Journals* (L 348/74-99, L 348/1-16) nowe przepisy, zmieniające w sposób znaczący zasady nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Prace nad nowym prawem trwały kilka lat, a rozpoczęły się w krótkim czasie po wycofaniu preparatu Vioxx w roku 2004 i dyskusji na temat niedostatków systemu monitorowania, jaka toczyła wówczas w wielu krajach i na arenie międzynarodowej. Jednym z aspektów

działania systemu jest procedura wyjaśniająca (*referral*), trwająca niejednokrotnie przez wiele miesięcy. Zgłasza- no zastrzeżenia, że toczy się ona zbyt wolno, biorąc pod uwagę konieczność podjęcia decyzji ważnych dla bez- pieczeństwa leczenia, w tym kwestii określanych jako istotne z punktu widzenia „zdrowia publicznego”

W preambule Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., zmieniają- cej w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakote- rapii Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowe- go kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zwrócono uwagę na potrzebę dalszego doprecyzowania procedur odnoszących się do ocen bezpieczeństwa farmakoterapii, dokonywanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Uznano, że w tym celu liczba procedur związanych z oceną powinna zostać ograniczona do dwóch, z któ- rych jedna umożliwi szybką ocenę, gdy konieczne jest podjęcie pilnego działania.

Jednym z atutów zaproponowanej procedury jest jasny kalendarz postępowania mieszczący się w 60 dniach przeznaczonych na wydanie zaleceń przez komitet Phar- macovigilance Risk Assessment Committee oraz 30 dniach dla komitetu CHMP na wydanie opinii i dalszych 15 dni na podjęcie decyzji przez Komisję Europejską.

Podkreślono, iż w stosunku do każdego problemu „le- kowego” niezależnie od rodzaju procedury rejestracyj- nej, jakiej dany produkt podlegał, zalecenia dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powin- nien wydawać Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Phar- macovigilance Risk Assessment Committee PRAC).

W kwestiach bezpieczeństwa zarówno grupa koordy- nacyjna CMD(h) jak komitet CHMP powinny opierać się na zaleceniach PRAC.

Część IX Dyrektywy poświęcona nadzorowi nad bezpieczeństwem farmakoterapii podzielona jest na kilka rozdziałów.

W rozdziale 3 (Rejestrowanie, zgłaszanie i ocena danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii) znajduje się sekcja 4 – Pilna procedura unijna.

W Art. 107i zamieszczonym w niniejszej sekcji zde- finiowano, w jakich sytuacjach państwo członkowskie lub Komisja Europejska wszczynają pilne działania.

Dzieje się tak gdy strona wnioskująca o rozpoczęcie procedury rozważa:

- podjęcie decyzji o zawieszeniu lub cofnięciu pozwo- lenia na dopuszczenie do obrotu;

- zakazanie dostaw produktu leczniczego;
- odmowę przedłużenia pozwolenia na dopuszcze- nie do obrotu;
- a także gdy otrzymano informację od podmiotu odpowiedzialnego, o tym że ten:
- przerwał ze względów bezpieczeństwa wpro- wadzenie do obrotu swojego produktu lub pla- nuje, czy też podjął działania w celu wycofania produktu;
- uznał za konieczne ograniczyć stosowanie swo- jego produktu (wprowadzić nowe przeciwwska- zanie, zmniejszyć zalecaną dawkę, ograniczyć wskazania).

Państwo członkowskie informuje o wszczęciu pil- nej procedury pozostałe państwa członkowskie, Agencję i Komisję Europejską.

Agencja sprawdza, czy problem dotyczy tylko jed- nego produktu, czy jest on wspólny dla produktów należących do danej klasy lub grupy terapeutycznej.

W przypadku, gdy produkt będący przedmiotem procedury został dopuszczony do obrotu w więcej- niż jednym państwie członkowskim, to Agencja in- formuje o tym fakcie inicjatora procedury. Agencja lub państwo członkowskie informuje podmiot od- powiedzialny o wszczęciu procedury wspólnej dla wszystkich produktów.

Państwo członkowskie ma prawo zawiesić pozwo- lenie lub zakazać stosowania danego produktu lecz- niczego na swoim terytorium do chwili przyjęcia ostatecznej decyzji. Wówczas państwo to informu- je Komisję, Agencję i pozostałe państwa członkow- skie o swoich działaniach. Informacja o podjęciu takich kroków powinna zostać przekazana nie póź- niej niż w następnym dniu roboczym.

Na każdym etapie procedury Komisja może zażądać niezwłocznego podjęcia tymczasowych środków.

Jeżeli przedmiotem działań jest produkt zarejestro- wany w procedurze zcentralizowanej, to Komisja ma prawo na każdym etapie procedury podjąć nie- zwłocznie środki tymczasowe.

Działania mogą dotyczyć jednego produktu leczni- czego lub grupy/klasy produktów. W takim przy- padku Agencja rozszerza zakres procedury.

Państwo członkowskie, które zostało poinformowa- ne przez Agencję o wszczęciu procedury, udostęp- nia Agencji wszelkie istotne informacje naukowe,

którymi dysponuje, łącznie z ocenami dokonanymi przez własną agencję.

Europejska Agencja Leków i agencje państw członkowskich przekazują do publicznej wiadomości (poprzez strony internetowe) informację o wszczęciu procedury. Podmiot/podmioty odpowiedzialne, fachowi pracownicy opieki zdrowotnej i inne osoby mają prawo przekazywać informacje związane z przedmiotem procedury.

Problem ocenia Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). W analizę problemu zaangażowana jest osoba reprezentująca PRAC oraz osoby reprezentujące CHMP i agencję rejestracyjną państwa, które pełniło rolę RMS dla danego produktu. Podmiot odpowiedzialny ma prawo złożyć uwagi na piśmie. Prawo dopuszcza także możliwość, by PRAC zorganizował przesłuchanie publiczne. Agencja opracowuje regulamin dotyczący organizacji i przebiegu przesłuchań publicznych z udziałem zainteresowanych stron.

Gdy podmiot odpowiedzialny lub inna osoba ma zamiar przekazać istotne informacje o poufnym charakterze, to może wystąpić o pozwolenie na prezentację tych danych komitetowi PRAC na przesłuchaniu niepublicznym.

Komitet PRAC dokonuje oceny problemu w ciągu 60 dni. Wydaje zalecenia, podając ich uzasadnienie. W przypadku wykrycia się zdań odrębnych, wzmianka o nich i uzasadnienie odmiennego stanowiska powinno znaleźć się w zaleceniach. Jeśli wymagają tego okoliczności PRAC może wydać zalecenia w krótszym czasie niż termin 60-dniowy.

Zalecenia oparte jest na jednym lub kilku z poniższych wniosków:

- nie ma konieczności dokonywania zmian czy podejmowania kroków na poziomie Unii;
- podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić ocenę danych i przedsięwziąć działania wynikające z tej oceny;
- podmiot odpowiedzialny powinien zlecić przeprowadzenie badania dotyczącego bezpieczeństwa i ocenić jego wyniki;
- państwa członkowskie lub podmiot odpowiedzialny powinni wdrożyć środki minimalizacji ryzyka;
- pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać zawieszono, cofnięte lub powinna zostać wydana odmowa na jego przedłużenie;
- należy dokonać zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku gdy zmiana ma polegać na modyfikacji zapisów w charakterystyce produktu leczniczego, ulotce, etykiecie, to zalecenie powinno podać propozycję zmienionych zapisów poszczególnych części druków informacyjnych.

Jeżeli procedura nie obejmuje leków zarejestrowanych centralnie, to grupa koordynacyjna CMD(h) w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia Komitetu PRAC rozpatruje zalecenia wraz z harmonogramem wdrożenia uzgodnionego stanowiska.

Gdy konieczne jest przyjęcie stanowiska w trybie pilnym, to grupa CMD(h) może uzgodnić krótszy termin od 30 dniowego.

Jeśli w ramach grupy CMD(h) osiągnięte zostanie porozumienie, to stanowisko to jest przesyłane podmiotom odpowiedzialnym i państwom członkowskim.

Państwa członkowskie realizują działania zgodnie z ustalonym harmonogramem.

W przypadku gdy stwierdzono konieczność dokonania zmiany, to podmiot odpowiedzialny przedstawia organowi kontroli leków odpowiedni wniosek o zmianę, w tym zaktualizowaną charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta.

W sytuacji, gdy nie można osiągnąć porozumienia, stanowisko większości państw członkowskich posiadających przedstawicieli w grupie koordynacyjnej przekazane zostaje do Komisji.

Jeśli porozumienie osiągnięte przez państwa członkowskie z grupy CMD(h) różni się od zalecenia PRAC, grupa CMD(h) dołącza do porozumienia lub stanowiska większości szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych zaistniałych różnic, wraz z zaleceniem.

W przypadku, gdy zakres procedury obejmuje co najmniej jedno pozwolenie wydane zgodnie z procedurą scentralizowaną, to komitet CHMP w ciągu 30 dni od otrzymania zalecenia od PRAC rozpatruje to zalecenie i wydaje opinię.

Gdy jest to konieczne, czas na wydanie takiej opinii może zostać skrócony.

Jeżeli opinia CHMP różni się od zalecenia wydanego przez PRAC, to komitet CHMP dołącza do swojej opinii szczegółowe wyjaśnienia podstaw naukowych zaistniałych różnic wraz z zaleceniem.

Na podstawie opinii CHMP Komisja:

- przyjmuje decyzję skierowaną do państw członkowskich w sprawie środków, które należy podjąć

w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez państwa członkowskie i objętych pilną procedurą unijną.

- w przypadku, gdy stwierdzono konieczność podjęcia działań prawnych podejmuje decyzję (o zmianie, zawieszeniu, unieważnieniu lub odmowie odnowienia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leków zarejestrowanych w procedurze centralnej).

Należy mieć nadzieję, że opisany sposób działania usprawni pracę. Czas pokaże, czy zaproponowane rozwiązania zdadzą egzamin, szczególnie w sytuacjach, gdy poszczególne gremia uczestniczące w wydawaniu zaleceń i decyzji będą prezentować różne stanowiska. Można jednak założyć, że będą to przypadki zdarzające się nieczęsto.

### ZGŁASZANIE NDL W WIELKIEJ BRYTANII – PORÓWNANIE POMIĘDZY FACHOWYMI PRACOWNIKAMI OPIEKI ZDROWOTNEJ A PACJENTAMI

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest kluczowy z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta, ponieważ rzadko występujące, ciężkie niepożądane działania leków (ndl) najczęściej pojawiają się po wprowadzeniu leku do stosowania przez duże populacje chorych.

Monitorowanie spontaniczne ndl jest jedną z metod zbierania danych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w Wielkiej Brytanii wykorzystuje się do tego *system żółtej karty*, który powstał w 1964 roku jako reakcja na tragedię talidomidową.

Zgłaszanie ndl przez pacjentów było przedmiotem licznych debat w ostatnich latach. Korzyści jakie wymieniano to promowanie praw pacjenta, dostrzeżenie, że pacjent ma inne spojrzenie i doświadczenie niż fachowy pracownik opieki zdrowotnej, a także korzyści dla organizacji medycznych wynikające z większego zaangażowania pacjentów. Wiadomo, że lekarze i inni pracownicy opieki zdrowotnej nie zgłaszają wszystkich działań niepożądanych, stąd włączenie pacjentów spowoduje rozszerzenie źródeł zgłoszeń, co w konsekwencji może zaowocować szybszym wykryciem nieznanych wcześniej ndl. Sugerowano, że zgłoszenia od pacjentów pozbawione są „filtrowania” jakiego dokonują fachowi pracownicy opieki zdrowotnej. Z drugiej strony istnieją obawy dotyczące zgłaszania ndl, o umiejętności rozróżnienia jakie objawy mogą wynikać z leczonej choroby lub schorzeń towarzyszących. Trudność może także dotyczyć precyzyjnego opisu ndl, a także kosztów przetworzenia dodatkowych danych, dla możliwych niewielkich korzyści.

O ile zgłaszanie ndl przez pacjentów obowiązuje w coraz większej liczbie krajów, w tym w Holandii, Szwecji, Danii i w USA, to nie wykonywano wielu porównań pomiędzy zgłoszeniami od pacjentów a tymi od fachowym pracownikami opieki zdrowotnej.

Holenderski Ośrodek Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii LAREB porównał zgłoszenia z obu grup na przestrzeni 3 lat. Odnotowano różnice dotyczące stopnia ciężkości zgłoszeń (znacząco więcej było zgłoszeń od pacjentów o zagrożeniach życia i powodujących niesprawność w grupie), jak również jeśli chodzi o wynik ndl (pacjenci częściej podawali jaki był ten wynik). Jednakże były też podobieństwa w obu grupach – zgłaszano podobne objawy po podobnych lekach.

W Wielkiej Brytanii w 2006 roku Agencja ds. Leków i Produktów Medycznych (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA*) zaprezentowała na konferencji abstrakt dotyczący podstawowego porównania zgłoszeń od pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej w ciągu pierwszych 6 miesięcy funkcjonowania takiego systemu. Pacjenci zgłaszali więcej powikłań po lekach znanych i powszechnie stosowanych, natomiast fachowy personel częściej informował o powikłaniach po lekach nowych i szczepionkach. Nie było różnic w częstości zgłaszania ndl już wymienionych w informacji o leku pomiędzy obiema grupami zgłaszających. MHRA stwierdziła, że raporty od pacjentów są podobnej jakości, jak te od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. System zbierania danych obejmujący także pacjentów, rozszerza i wzmacnia system żółtej karty o szerszy zakres zgłaszanych ndl.

W niniejszym artykule porównano dane otrzymane od pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej - zebrane w ciągu 2 lat. W analizie wzięto pod uwagę w szczególności dane o pacjentach, lekach podejrzanych o wywołanie ndl i opisanych objawach.

## Metody badawcze

Formularz służący zgłaszaniu ndl, tradycyjnie drukowany na żółtym papierze, tzw. żółte karty można przesyłać pocztą, zgłosić przez telefon lub przez Internet. MHRA gromadzi te dane w formie elektronicznej, następnie przegląda je, tak aby wychwycić znaczące kwestie dotyczące bezpieczeństwa (wykrywanie sygnałów).

Przed 2005 rokiem tylko fachowi pracownicy opieki zdrowotnej i przemysł farmaceutyczny mogli zgłaszać przypadki ndl. W styczniu 2005 roku, po niezależnym audycie dostępu do systemu Żółtej Karty wdrożono pilotażowy program zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów. Zgłoszenia te należało wysyłać bezpośrednio do MHRA. W październiku 2005 roku pacjenci stali się uczestnikami systemu Żółtej Karty. Opracowano formularze żółtych kart dla pacjentów lub ich przedstawicieli (np. rodzica lub opiekuna). Można je wykorzystywać do przekazywania przypadków ndl związanych ze stosowaniem leków na receptę i tych wydawanych bez recepty. Pacjenci mogą wysłać swoje zgłoszenia poprzez stronę internetową (*Yellow Card report online*), przekazać telefonicznie lub złożyć formularze w aptekach. Strona internetowa MHRA zawiera szczegółowe wytyczne jakie są procedury zgłaszania ndl przez pacjentów.

### Formularze żółtej karty dla pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej

Wprowadzono odmienne formularze Żółtej karty dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów. Oczywiście istnieje między tymi formularzami wiele podobieństw, są jednak także istotne różnice. W obu formularzach trzeba podać dane osoby doświadczającej ndl, w tym wiek, płeć, masę ciała, dane dotyczące leku podejrzanego o spowodowanie ndl, w tym nazwę, dawkę, wskazanie do stosowania, początek i koniec leczenia, a także opis reakcji niepożądanego. I chociaż w obu formularzach prosi się o podanie innych stosowanych leków, to w formularzu dla pacjenta jest miejsce na podanie tylko jednego dodatkowego leku, w formularzu dla fachowego personelu – można podać do pięciu innych leków. Inne istotne różnice wymieniono w tabeli 1 (patrz poniżej).

Wynik ndl należy podać na obu kartach, jednak sposób zadania pytania jest inny, agencja brytyjska MHRA następnie nadaje swoje kategorie zejścia działania niepożądanego, aby dane były porównywalne. MHRA informuje także, że mogą zdarzyć się sytuacje, że pacjent wypełni formularz przeznaczony

dla fachowego pracownika, lub że dane ndl będzie zgłoszone podwójnie – najpierw przez pacjenta, a następnie przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej. Jeśli w tym ostatnim raporcie są dodatkowe dane do opisu przypadku, dokonanego wcześniej przez pacjenta, dwa zgłoszenia łączy się w bazie danych.

### Reakcje ciężkie

Inna istotna różnica pomiędzy formularzami dotyczy kryteriów oznaczenia reakcji jako ciężkiej. W odróżnieniu od formularza dla fachowego personelu, w karcie dla pacjentów nie ma pytania wprost – czy zgłaszający uznaje zgłoszenie za ciężkie. W zamian pacjent powinien określić, jak źle się czuł – czy reakcja była łagodna lub lekko utrudniała funkcjonowanie, utrudniała funkcjonowanie, była nieznosna, irytująca, ale można było wykonywać codzienne czynności, tak ciężka, że uniemożliwiała wykonywanie codziennych czynności, na tyle ciężka, że trzeba było poddać się leczeniu w szpitalu, zagrażała życiu lub spowodowała śmierć. MHRA klasyfikowała zgłoszenia, w których zaznaczono, że reakcja była na tyle ciężka, że trzeba było skierować się do szpitala, zagrażała życiu lub spowodowała śmierć jako reakcje ciężkie.

### Dane

Przeprowadzono badanie obserwacyjne, aby porównać opisy przypadków wysłane przez pacjentów z tymi wysłanymi przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Agencja brytyjska przekazała zgłoszenia po zasłonięciu danych osobowych ze swojej bazy danych. Okres objęty badaniem to październik 2005 do września 2007 roku. W przekazanych kartach nie było tych, otrzymanych od przemysłu farmaceutycznego.

Dane zawierały informacje o osobie zgłaszającej (pacjent, opiekun/przedstawiciel pacjenta, lekarz, farmaceuta, pielęgniarka itp.), wieku i płci osoby, która doświadczyła ndl, nazwy leków podejrzanego o wywołanie ndl, datę przepisania leku, opis powikłania, działanie niepożądane zakodowane według słownika MedDRA (na poziomie najniższym – *Lowest Level Term – LLT*), a także podany był termin ze słownika na poziomie preferowanym (*Preferred Term – PT*), który to poziom jest wykorzystywany do analizy nieznanych wcześniej działań niepożądanych, data wystąpienia ndl, czy raport ma charakter ciężki czy nie (zgodnie ze wskazaniem osoby zgłaszającej), jak również wynik ndl. Dodatkowo MHRA przyporządkowała kategorię ciężkości danego zgło-

Tabela 1. Porównanie formularzy zgłoszeń ndl dla pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej

	<b>Żółta karta dla pacjentów</b>	<b>Żółta karta dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej</b>
Status pacjenta. Pytanie „ <i>Jak chory się teraz czuje?</i> ”	Możliwe są odpowiedzi 1. wrócił do zdrowia 2. wyzdrowiał, ale niektóre objawy pozostały 3. wraca do zdrowia 4. nadal ma objawy niepożądane 5. inne (i jest miejsce na szczegółowy opis)	Zgłaszający wybiera jeden z poniższych 1. wyzdrowiał 2. wrócił do zdrowia, ale są następstwa (i tu jest miejsce na szczegółowy opis) 3. wraca do zdrowia 4. nadal ma objawy niepożądane 5. inne
	MHRA następnie ponownie nadaje kategorię wyniku NDŁ, aby było możliwe porównanie zgłoszeń 1. powrót do zdrowia 2. powrót do zdrowia z trwałymi następstwami 3. jest w trakcie leczenia objawów 4. nie wrócił do zdrowia 5. pole opisowe	
Czy reakcja jest ciężka?	Nie ma tego pytania	Pytanie do zgłaszającego: „ <i>Czy uważasz, że reakcja miała charakter ciężki?</i> ” i pola do wyboru „tak” i „nie”
Jak ciężka była reakcja?	Pytanie do zgłaszającego „ <i>Jak ciężka była reakcja niepożądana?</i> ” Pola do wyboru: • łagodna lub lekko utrudniała funkcjonowanie • utrudniała funkcjonowanie • nieznosna, irytująca, ale można było wykonywać codzienne czynności • tak ciężka, że uniemożliwiała wykonywanie codziennych czynności • na tyle ciężka, że trzeba było skierować się do szpitala • zagrażała życiu lub spowodowała śmierć	Po odpowiedzi na pytanie jak wyżej, zgłaszający powinien zaznaczyć dlaczego uważał reakcję za ciężką. Pola do wyboru: • zagrożenie życia • hospitalizacja • zgon • wada wrodzona • trwałe lub znaczące inwalidztwo • inne, istotne medycznie (i należy podać szczegółowy opis, dlaczego reakcja uznana za ciężką)
Wzrost chorego	Jest pytanie	Nie ma takiego pytania

szczenia na podstawie użytego ze słownika terminu, po ocenie zgłoszeń przeprowadzonej przez wykwalifikowany medycznie personel agencji.

### **Zarządzanie danymi i ich analiza**

Dane uzyskane od MHRA były następnie analizowane w bazie danych na serwerze Microsoft SQL i podlegały weryfikacji co do ich jakości. W przypadku informacji o błędach (przypadki niekompletnych danych) - wyjaśniano z MHRA. W momencie wprowadzania zgłoszeń MHRA wyszukuje potencjalne duplikaty, dlatego też nie wykonywano czynności wykrywania duplikatów na tym etapie. Duplikaty wykryte przypadkowo były usuwane i łączone w jeden raport z pierwotnym zgłoszeniem. W bazie danych dodawano dodatkowe dane, takie jak liczba słów użytych do opisu ndl oraz liczba leków podejrzewanych o spowodowanie ndl wymienionych przez osobę zgłaszającą. Dla działań niepożądanych zgłoszonych przez telefon, liczba słów użytych do opisu ndl nie jest dokładnie liczbą z rozmowy telefonicznej. MHRA przy pomocy wykwalifikowanych osób odsłuchujących nagrania rozmów telefonicznych zweryfikowała te dane i wprowadziła je do bazy danych. Leki podejrzewane o spowodowanie ndl były

zaklasyfikowane wg kodu ATC (anatomiczno-terapeutyczno-chemicznego). Terapie wspomagające (np. produkty zawierające zioła lub produkty homeopatyczne) zakwalifikowano do osobnej grupy. Do analizy używano statystyki opisowej. Odpowiednie testy statystyczne porównywały zmienne pomiędzy sobą.

### **Wyniki**

Zebrane dane zawierały 26 129 żółtych kart, otrzymanych przez MHRA, a następnie udostępnionych do analizy. Spośród tych kart – 5180 (19,8%) było zgłoszeniami do pacjentów, a 20949 (80,2%) - zgłoszeniami od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Znacząco więcej żółtych kart opisywało powikłania u kobiet, niż było zgłoszonych przez same pacjentki lub wysłanych przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej. Średni wiek pacjentów, wymieniony w zgłoszeniach od samych chorych i od fachowych pracowników był podobny.

### **Metody zgłaszania**

Odkryto zależność pomiędzy typem osoby zgłaszającej a metodą zgłoszenia ndl. Najczęściej wybieraną metodą było przekazanie zgłoszenia na

papierze (61,1% pacjentów i 62% fachowych pracowników użyło tej metody). Wysłanie zgłoszenia za pomocą Internetu było drugą co do popularności metodą przekazania zgłoszenia – skorzystało z niej 13,6% pacjentów i 8,7% fachowych pracowników. Kolejną wykorzystywaną metodą było zgłoszenie telefoniczne – dokonane przez 2,7% pacjentów i 0,02% fachowego personelu medycznego. Niestety, w 22,7% zgłoszeń od pacjentów nie udokumentowano drogi jego wysłania, podobnie dla 29,3% zgłoszeń wysłanych przez fachowych pracowników.

### **Działania niepożądane**

Pacjenci opisali 20 358 objawów niepożądanych, podczas gdy fachowi pracownicy opieki zdrowotnej 44 429. Pacjenci częściej opisywali więcej powikłań w jednym zgłoszeniu niż robili to fachowi pracownicy – średnio 3 objawy w zgłoszeniach od pacjentów w porównaniu do średnio dwóch w zgłoszeniach od personelu fachowego.

Najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym na poziomie LLT były nudności (n=458), następnie bóle głowy (n=440), zawroty głowy (n=334). Nudności (n=987) i bóle głowy (n=758) były także najczęściej opisywane w raportach od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Kolejnym często opisywanym objawem były wymioty (n=647). W tabeli 3 podano najczęściej zgłaszane objawy według podziału *System Organ Class* (SOC). W zgłoszeniach od pacjentów częściej wymieniano objawy ze strony układu nerwowego – dotyczyło to 41,5% zgłoszeń. Najczęstszą grupą objawów niepożądanych opisywanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej były reakcje skórne i obejmujące tkankę podskórną – 23,2% wszystkich zgłoszeń. Kolejną grupą powikłań były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku – opisane w 39,8% zgłoszeń od pacjentów i 23,1% zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Średnia liczba wyrazów użytych do opisu powikłania była znacząco większa w raportach od pacjentów (45) w porównaniu do opisów dokonanych przez fa-

chowych pracowników opieki zdrowotnej (15).

### **Kryteria ciężkości**

Ponad połowa zgłoszeń nadesłanych przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej dotyczyła zgłoszeń o charakterze ciężkim. Spośród 3 kryteriów, przy których zgłoszenie należy traktować jako ciężkie, każdy rodzaj był zdecydowanie częściej opisywany przez fachowy personel medyczny. Powikłania będące przyczyną hospitalizacji – 18,8% zgłoszeń od fachowego personelu w porównaniu do 12,9% opisanych przez pacjentów, zagrożenie życia – 11,1% w porównaniu do 6,2%, powikłania, które zakończyły się śmiercią chorego – stanowiły 2,6% w grupie zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej w porównaniu do 0,7% otrzymanych od opiekunów pacjentów.

Prawie połowa (44,8%) pacjentów opisała swoje powikłania, jako na tyle ciężkie, że utrudniały codzienne czynności, 15,4% opisało je jako irytujące, „niekomfortowe”, a 2,6% dotyczyło łagodnych powikłań.

Niektórzy pacjenci wypełnili karty przeznaczone dla fachowych pracowników, a dla niektórych kart początkowo wypełnionych przez pacjentów, swój opis nadesłał lekarz. Jednak z uwagi na konstrukcję bazy danych i arkusza analiz, nie było możliwe wyliczenie, ile to było zgłoszeń.

### **Leki**

W większym odsetku raportów od pacjentów wymieniono więcej niż jeden podejrzewany lek – 16,1% w porównaniu do 9% otrzymanych od fachowego personelu medycznego. Najczęściej zgłaszano powikłania dla następujących leków: simwastatyny, paroksetyny, atorwastatyny, diklofenaku, amlodypiny, wenlafaksyny, citalopramu, tramadolu, cyproteronu z estrogenem, ramiprilu, trimetoprimu, erytromycyny, fluoksetyny, ibuprofenu, atenololu, olanzapiny, omeprazolu, bendroflumetiazydu, paracetamolu, w tym paracetamolu w produktach złożonych (ale bez psycholeptyków), risperidonu. Proporcje zgło-

Tabela 2. Wyniki badania raportów otrzymane przez MHRA

Cecha	Karty od pacjentów			Karty od fachowych prac. opieki zdr.		
	Mężczyźni	Kobiety	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety	Wszyscy
Wiek	57.0	51.0	54.0	54.0	53.0	53.0
Brak inf. o wieku chorego w liczbie raportów	402	723	1230	506	737	1371
Całość	1796	3249	5180	8208	11 935	20 949

Tabela 3 Najczęściej zgłaszane objawy ndl według podziału System Organ Class (SOC).

Działanie niepożądane	Karty od pacjentów	Karty od fachowych prac. opieki zdr.	Iloraz szans (raporty od pacjentów vs raporty od fach. prac.)
Zaburzenia układu nerwowego	1626	3912	2,72
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	1561	4371	2,2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1266	3722	1,95
Zaburzenia psychiczne	1213	2312	3,22
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	997	4391	1,13
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	766	1865	2,22
Zaburzenia oddechow	498	1598	1,58
Badania diagnostyczne i laboratoryjne	488	1713	1,43
Zaburzenia oka	353	797	2,25
Zaburzenia odżywiania i metaboliczne	284	695	2,05
Zaburzenia naczyniowe	182	881	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego	176	609	1,41
Zaburzenia serca	163	1025	0,76
Infekcje i infestacje	141	711	0,96
Uszkodzenia, zatrucia, powikłania związane z wykonywaniem procedur medycznych	128	481	1,29

szeń, w których wymieniano powyższe leki oczywiście nie były takie same.

Najwięcej opisów powikłań dotyczyło leków stosowanych w chorobach układu nerwowego, w obu grupach zgłoszeń odpowiednio – 33,2% zgłoszeń od pacjentów i 26,2% zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Następnie w zgłoszeniach od pacjentów drugie miejsce zajmowały leki stosowane w chorobach układu krążenia – 21,8%, natomiast wśród zgłoszeń od fachowych pracowników były to leki stosowane w zakażeniach – 19,4%.

W grupach zgłoszeń od pacjentów zauważono też różnice pomiędzy osobami zgłaszającymi: sami pacjenci częściej opisywali powikłania po lekach stosowanych w chorobach układu krążenia, oraz stosowanych w chorobach układu moczowo-płciowego i hormonów płciowych, podczas gdy opiekunowie/reprezentanci pacjentów częściej opisywali powikłania po lekach stosowanych w zakażeniach.

Spośród zgłoszeń od fachowego personelu – pielęgniarki (w porównaniu do przedstawicieli innych zawodów medycznych) częściej zgłaszały powikłania po lekach stosowanych w zakażeniach (41,8%) lub lekach stosowanych w chorobach układu oddechowego (5,6%). Odsetkowo więcej farmaceutów zgłaszało powikłania po lekach stosowanych w chorobach układu krążenia (17,2%), chorobach układu mięśniowo-szkieletowego (11,8%), w chorobach układu krwiotwórczego (10,8%) oraz po hormonach stosowanych ogólnie (2,1%). Le-

karze częściej zgłaszali powikłania po lekach stosowanych w chorobach układu pokarmowego (10,5%) i w chorobach układu moczowo-płciowego oraz po hormonach płciowych (6,4%).

#### **Czas od wystąpienia ndl do jego zgłoszenia**

Pacjenci później zgłaszali swoje objawy niepożądane niż fachowi pracownicy opieki zdrowotnej – średni czas do zgłoszenia powikłania wyniósł w przypadku zgłoszeń od pacjentów – 104 dni, w przypadku personelu fachowego – 28 dni.

#### **Wynik reakcji**

Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej znacząco częściej zgłaszali powikłania zakończone zgonem chorego – 2,6% w porównaniu do 0,7% opisanych takich powikłań przez przedstawicieli pacjentów.

W większym odsetku zgłoszeń od fachowych pracowników była też informacja, że chory wrócił do zdrowia. Natomiast pacjenci częściej zgłaszali, że nie wrócili do zdrowia po wystąpieniu objawu niepożądanego niż opisywali to fachowi pracownicy opieki zdrowotnej (36,4% vs 22,2%).

#### **Dyskusja**

Badanie dotyczyło ponad 26 000 żółtych kart przesłanych do MHRA w okresie 2 lat. Jedna piąta zgłoszeń pochodziła od pacjentów. W badaniu zaobserwowano, że o ile pacjenci wymieniają w swoich zgłoszeniach więcej leków podejrzewanych o spowodowanie ndl, o tyle fachowi pracownicy opieki

zdrowotnej częściej opisują powikłania o charakterze ciężkim – powodujących hospitalizację, zagrożenie życia lub zgon.

Obserwacja brytyjskiej agencji MHRA wskazująca, że 19,8% wszystkich zgłoszeń pochodzi od pacjentów jest zbliżona do danych z innych krajów, gdzie pacjenci są włączeni w system zgłaszania działań niepożądanych. W Holandii i USA odpowiednio 19,2% i 15% zgłoszeń pochodzi od pacjentów. Więcej zgłoszeń opisywało powikłania u kobiet, niezależnie od źródła raportu. Można próbować to wyjaśnić większą tendencją kobiet do zażywania wielu leków, lub czynnikami ryzyka związanymi z płcią. W badaniu holenderskim zaobserwowano bardzo zbliżone do zaprezentowanych w niniejszym opracowaniu proporcje zgłoszeń dotyczące kobiet – 63% spośród zgłoszeń pochodzących od pacjentów, przy 61% zgłoszeń pochodzących od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Średnia wieku osób doświadczających ndl była także zbliżona do badania przeprowadzonego w Holandii (Drug Saf 2008; 31(6): 515-24).

Pacjenci wymieniali więcej objawów niepożądanych na jednym zgłoszeniu niż robili to fachowi pracownicy opieki zdrowotnej. Takie postępowanie może mieć zarówno korzystny, jak i niekorzystny wpływ na późniejsze wykrywanie sygnałów. Jeśli w zgłoszeniach wiele będzie objawów o niewielkim nasileniu, może to osłabić sygnał, niż gdyby oprzeć się na samych zgłoszeniach od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. I przeciwnie, gdyby pacjenci opisywali więcej powikłań po nowych lekach, może to przyspieszyć wykrycie sygnału lub taki sygnał wzmocnić.

W badaniu zaobserwowano, że pacjenci 3 razy chętniej opisują powikłania dotyczące układu nerwowego. Dwa najczęściej opisywane objawy niepożądane – nudności i bóle głowy występowały z podobną częstością w obu grupach zgłoszeń. Jest to obserwacja inna od badania holenderskiego, w którym najczęściej opisywanym powikłaniem była mialgia (w grupie zgłoszeń od pacjentów). W Wielkiej Brytanii objaw ten wymieniono w jedynie 0,7% kart od pacjentów. Tylko sześć z 10 najczęściej zgłaszanych objawów w Holandii opisano w zgłoszeniach w Wielkiej Brytanii.

Wyniki niniejszego badania są zgodne w aspekcie stopnia ciężkości analizowanych zgłoszeń. W badaniu holenderskim pacjenci (lub ich przedstawiciele) rzadziej zgłaszali powikłania wymagające hospitalizacji lub zakończone zgonem. W niniejszym badaniu zaobserwowano niemniej podobną prawidłowość. Niemniej jednak, w badaniu holenderskim stwierdzo-

no, że pacjenci częściej niż fachowi pracownicy zgłaszali powikłania zagrażające życiu, w tym badaniu nie wykazano takiej zależności.

Ponad 16% kart otrzymanych od pacjentów zawierała więcej niż jeden lek podejrzewany o spowodowanie ndl, w porównaniu do 9% zgłoszeń od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Może to jednak wynikać z faktu, że pacjentowi trudniej jest rozsądzić, który lek mógł dany objaw niepożądany spowodować. Simwastatyna i citalopram znalazły się wśród 10 najczęściej wymienianych leków w obu typach zgłoszeń. W badaniu holenderskim zaobserwowano, że statyny należały do grupy leków najczęściej wymienianych w raportach od pacjentów, farmaceutów i lekarzy ogólnych.

Po zgrupowaniu leków pod kątem przyczyny ich użycia, wyniki badania holenderskiego i brytyjskiego są zbliżone – *najwięcej leków wymienionych w obu grupach zgłoszeń to te stosowane w chorobach układu nerwowego, układu krążenia oraz leków przeciwinfekcyjnych (do stosowania ogólnego).*

Czas od momentu wystąpienia reakcji do czasu jej zgłoszenia nie różnił się znacząco przy analizie pierwszego i drugiego roku badania, za wyjątkiem zgłoszeń, w których chory wracał do zdrowia. W drugim roku badania, zaobserwowano dłuższy czas do momentu zgłoszenia opisu powikłania jeśli pacjent był w trakcie leczenia objawów.

Niniejsze opracowanie jest pierwszym systematycznym przeglądem zgłoszeń zgromadzonych w Wielkiej Brytanii, które porównuje zgłoszenia od pacjentów ze zgłoszeniami od fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Wielką zaletą przeprowadzonego badania była ścisła współpraca z MHRA, która umożliwiła zebranie zgłoszeń na przestrzeni 2 lat. Jednak w wielu opisach osoby zgłaszające nie zaznaczyły wszystkich pól, co spowodowało brak pewnych istotnych zmiennych, w tym wskazania do stosowania leku, wyniku reakcji, i czasu do momentu zgłoszenia powikłania. Płeć i wiek nie były wymienione w odpowiednio 3,6% i 10% zgłoszeń. Jest też możliwe, że pewne zgłoszenia napłynęły na skutek akcji medialnych dotyczących konkretnych leków / powikłań.

*System monitorowania spontanicznego jest podatny na wpływy z zewnątrz,* co ogranicza badania obserwacyjne oparte na tym systemie. Warto odnotowania jest, że pacjenci mogą być bardziej podatni na ten wpływ, niż fachowi pracownicy opieki zdrowotnej.

Jest kilka różnic w zgłoszeniach nadsyłanych przez

pacjentów i fachowy personel medyczny. Najistotniejsza różnica dotyczy stopnia „ciężkości” nadsyłanych raportów. Jedynie 3 z 6 kryteriów zawartych w obu formularzach można było porównać – to jest spowodowanie hospitalizacji, zagrożenie życia i zgon. W niektórych kartach pacjenci wybrali kryteria ciężkości jak w raportach dla fachowych pracowników. W celu uniknięcia takich pomyłek, należałoby pomyśleć o stworzeniu wspólnego formularza dla pacjentów i fachowych pracowników opieki zdrowotnej. Umożliwiłoby to prowadzenie dalszych badań, gdyż opisy te byłyby możliwe do bezpośredniego porównania.

Zgłaszanie ndl przez pacjentów ma zarówno zwolenników, jak i przeciwników. Jednym z głosów przeciw jest argument, że pacjent nie potrafi rozróżnić objawu niepożądanego od czynników wynikających z leczonej choroby, przez co opis objawu nie jest precyzyjny. Podaje się także, że zgłaszanie powikłań przez pacjentów umniejsza rolę lekarza i innego fachowego pracownika medycznego. Jednakże, z uwagi na statystyki wskazujące na zbyt małe zaangażowanie w zgłaszanie ndl wśród personelu medycznego – szacowane nawet na 94% (czyli tylko 6% powikłań jest w ogóle zgłaszanych) w 12 wybranych krajach, nie należy lekceważyć dodatkowego źródła danych o ndl, jakim są sami pacjenci.

Pacjenci opisują inne reakcje niż fachowi pracownicy – w sensie większej liczby użytych terminów, a także wobec faktu, że zgłoszenia pacjentów częściej nie mają

ciężkiego charakteru. Pacjenci wymieniają także więcej leków. Dane otrzymane od pacjentów mogą być wykorzystane przy wykrywaniu sygnału, aczkolwiek może się zdarzyć, że duża liczba powikłań od pacjentów, o łagodnym nasileniu, niejako „rozmyje” sygnał, osłabi go. Ponieważ znane jest zjawisko nie zgłaszania występujących powikłań, pacjenci jako źródło zgłoszenia mają do odegrania ważną rolę. Nie zmienia to faktu, że należałoby zachęcać fachowy personel do zgłaszania objawów niepożądanych. Przy analizie raportów dotyczących konkretnych leków należy brać pod uwagę wszystkie zgłoszenia, i te od fachowego pracownika, i te od pacjenta.

### **Wnioski**

O ile pacjenci zgłaszają więcej objawów niepożądanych dla większej liczby leków, o tyle fachowi pracownicy opieki zdrowotnej opisują więcej powikłań ciężkich.

Konieczne są dalsze badania, aby ustalić, jak dodatkowe informacje przekazywane przez pacjentów mogą być wykorzystane w wykrywaniu sygnałów przy ocenie bezpieczeństwa leków.

Na podstawie: Comparison of Yellow Card Reports Submitted by Patients and Healthcare Professionals Drug Safety 2010; 33(9): 775-788

### **Wstęp**

## **ZGŁASZANIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW PRZEZ PACJENTÓW. ANALIZA RETROSPEKTYWNA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH W DANII Z LAT 2004-2006**

Niepożądane działania leków (ndl) są monitorowane przez wiele krajów, a także przez WHO od lat sześćdziesiątych w drodze raportowania spontanicznego zwanego czasem systemem wczesnego wykrywania lub wczesnego ostrzegania. Najważniejszym zadaniem tych systemów jest gromadzenie nowych informacji dotyczących wszelkich możliwych ndl, w celu pozyskania nowej wiedzy o działaniach niepożądanych, w szczególności ciężkich, rzadkich i dotąd nieznanach ndl, na możliwie najwcześniejszym etapie po dopuszczeniu produktów do obrotu. Początkowo, podczas pierwszych lat istnienia systemów, tylko lekarze i lekarze dentyści byli upoważnieni do wysyłania zgłoszeń. Od 1995 roku, rozszerzono tę grupę o wytwórców leków, farmaceutów, innych pracowników służby zdrowia, a w niektórych krajach także o pacjentów,

w nadziei na zwiększenie ilości oraz poprawę jakości samych zgłoszeń ndl.

Duńska Agencja ds. Leków (The Danish Medicines Agency) położyła większy nacisk na bezpieczeństwo leków, uznając także pacjentów za istotne źródło informacji o ndl wraz z wprowadzeniem raportowania ndl przez pacjentów od 2003 r. Do podjęcia decyzji o włączeniu pacjentów do aktywnego raportowania przyczynił się przypadek produktu Letigen, leku na otyłość (kofeina/efedryna). Duńska Agencja, zawiesiła pozwolenie na obrót produktem z powodu doniesień o ciężkich incydentach sercowo-naczyniowych oraz nagłych zgonów, prawdopodobnie po podaniu leku Letigen. W tym szczególnym przypadku, zgłoszenia ndl zostały zebrane przez Duńską Radę Pacjentów, a następnie

przekazane Duńskiej Agencji ds. Leków.

Poza Danią, zgłoszenia ndl od pacjentów są akceptowane przez:

- Stowarzyszenie Pacjentów dla Medycyny i Zdrowia (KILEN) w Szwecji od 1978 r.;
- amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w USA od 1993 r.;
- Agencję ds. Leków w Australii od 2003;
- w Holandii od 2003;
- w Kanadzie od 2003 r.;
- w Wielkiej Brytanii od 2005 r.

Niewiele można znaleźć artykułów dotyczących raportowania ndl przez pacjentów. W swojej publikacji przeglądowej, van Grootheest i wsp. podsumowali, iż dane są niewystarczające, by ocenić faktyczny wkład pacjentów w system monitorowania działań niepożądanych. Badania nad zgłoszeniami ndl przez pacjentów, dotyczącymi inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny oraz benzodiazepin wykazały, iż pacjenci w porównaniu z pracownikami służby zdrowia skupiali się bardziej na zgłaszaniu zaburzeń zachowania, skłonności samobójczych oraz zespołach abstynencyjnych. Sposób oraz tendencje pacjentów raportujących ndl w Holandii, zebrane i opublikowane, ukazują różnice między raportami od pacjentów i pracowników służby zdrowia. Różnice dotyczyły głównie kategorii ciężkości oraz wyników zgłaszanego ndl. Celem niniejszego badania jest porównanie zgłoszeń ndl nadsyłanych przez pacjentów ze zgłoszeniami od pracowników służby zdrowia, z naciskiem na rodzaj, stopień ciężkości i produkt leczniczy podejrzany o wywołanie niepożądanego działania.

## Metody

### Założenia badania

Raportowanie ndl jest w Danii obligatoryjne od maja 1968 r. Początkowo wyłącznie lekarze byli objęci obowiązkiem zgłaszania ndl, jednak w roku 1972 rozszerzono grupę o lekarzy dentyków. W roku 1995, rząd duński zobligował podmioty odpowiedzialne do prowadzenia szczegółowych rejestrów zarówno podejrzeń o ich wystąpieniu jak i udokumentowanych przypadków ndl. Dane te miały być udostępniane władzom w razie potrzeby. Od 2003 do programu raportowania ndl włączono pacjentów, którzy oficjalnie mogli zgłaszać niekorzystne skutki polekowe

bezpośrednio do agencji duńskiej. System działań niepożądanych leków w Danii polega na gromadzeniu wszystkich spontanicznych zgłoszeń z terytorium kraju, włączając w to bezpośrednie zgłoszenia do firm farmaceutycznych. Zgłoszenie ndl jest definiowane przez cztery kryteria, które muszą zostać spełnione:

1. informacja dotycząca pacjenta,
2. podejrzewany produkt/y leczniczy/e,
3. domniemane niepożądane działanie leku,
4. dane osoby zgłaszającej.

Zgłoszenie ndl może zawierać więcej niż jedno wymienione działanie niepożądane. Te niepożądane reakcje polekowe są oceniane, skategoryzowane oraz umieszczone w bazie danych prowadzonej przez Agencję ds. Leków (The Danish Medicines Agency). Stopień ciężkości zgłoszonego NDL nadawany jest w bazie wg kryteriów CIOMS. Wszystkie zgłoszenia niekorzystnych działań polekowych, niezależnie od źródła traktowane są przez Agencję w jednakowy sposób.

### Klasyfikacja osób zgłaszających

Duńska baza zgłoszeń NDL, definiuje pięć kategorii osób zgłaszających działania:

- Pacjenci – zgłoszenia od pacjentów, bliskiej rodziny pacjenta oraz innych przedstawicieli społeczeństwa;
- Prawnicy – zgłoszenia od firm ubezpieczeniowych oraz firm prawniczych;
- Farmaceuci – zgłoszenia od farmaceutów aptecznych oraz szpitalnych;
- Lekarze – zgłoszenia od lekarzy ogólnych, klinicyków oraz lekarzy dentyków;
- Inny personel medyczny (IPM) – zgłoszenia od pielęgniarek, wytwórców leków, pracowników opieki społecznej czy medycznej.

Zgłoszenia od pacjentów utrzymują swój status, nawet gdy lekarz je potwierdzi na późniejszym etapie. Dla potrzeb badania, w większości analiz zawężono kategorie zgłoszeń do dwóch, pacjenci oraz inne źródła zgłoszeń.

### Projekt badania

Badanie obejmuje wszystkie zgłoszenia ndl otrzymane przez Duńską Agencję pomiędzy 2004 a 2006 r. Okres ten pokrywa trzy pierwsze lata po wprowadzeniu raportowania ndl przez pacjentów w Danii. Zawartość

zgłoszenia nadesłanego przez pacjenta porównywano z zawartością raportu nadesłanego z innych źródeł pod względem kategorii ciężkości, klasyfikacji SOC oraz kategorii terapeutycznej (kod ATC leku). Niniejsze opracowanie skupiło się wyłącznie na działaniach zgłoszonych z klauzulą „ciężkie działanie niepożądane”. System raportowania spontanicznego skupia się głównie na działaniach niepożądanych ciężkich, ponieważ właśnie te działania mają największe znaczenie społeczne.

### **Material**

Zebranie danych oraz analiza statystyczna materiału wyjściowego była dość obszerna i czasochłonna. Informacja zawarta w ndl dla potrzeb badania została wpisana do specjalnych anonimowych formularzy z możliwością identyfikacji. Informacje wydobyto z bazy ndl według daty ich otrzymania; klasyfikacji osoby zgłaszającej; kategorii ciężkości oraz produktu leczniczego, którego dotyczyło zgłoszenie. Zgłoszone ndl były kodowane zgodnie z kategoriami i zasadami *System Organ Class (SOC)*. Ponadto klasyfikowano je zgodnie z kategoriami ciężkości bazując na klasyfikacji CIOMS.

### **Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna (ATC)**

System kodowania ATC klasyfikuje produkty lecznicze, w sposób, w którym najniższy anatomiczny poziom określa miejsce działania produktu leczniczego, organ lub narząd, na który dany lek działa oraz jego chemiczne, farmakologiczne i terapeutyczne właściwości. Produkty lecznicze zaszeregowano w pięciu poziomach. Lek są podzielone na 14 głównych grup (poziom pierwszy), z jedną farmakologicznie/ terapeutyczną podgrupą (poziom drugi). Poziomy trzeci i czwarty stanowią chemiczno/farmakologiczno/ terapeutyczne podgrupy, poziom piąty zaś to poziom substancji chemicznej. Poziomy od 2 do 4 są często używane do identyfikowania podgrup farmakologicznych, jeśli zachodzi taka potrzeba i jest to bardziej właściwe niż podgrupa terapeutyczna czy chemiczna. Wyciągi z bazy ndl dotyczyły jedynie nazw handlowych leków, które zostały zgłoszone jako wywołujące określone ndl. Niezbędnym okazało się odszyfrowanie nazw handlowych, korzystając z kodu ATC i przełożenie wyników na inne produkty w tym generyczne z tego samego poziomu. W niniejszym artykule dane dotyczące ndl prezentowane są w odniesieniu do poziomu 1 kodu ATC.

### **Analiza statystyczna**

Głównym założeniem analizy statystycznej było zbadania zależności między osobą zgłaszającą ndl, a opisanymi objawami niepożądanymi (szeregowanych po kodzie ATC lub SOC), używano w tym celu testu

chi-kwadrat. W przypadku odrzucenia hipotezy zerowej testu, zależność pomiędzy osobą zgłaszającą a kategorią ndl dla każdej z kategorii kodu ATC lub SOC podlegała dalszym badaniom. Iloraz szans wyliczano stosując tabele 2 x 2 dla kategorii osób zgłaszających (pacjenci lub inne źródła zgłoszeń) oraz kategorii kodu ATC lub SOC. Przedziały ufności były wyliczane dla wszystkich ilorazów szans (poziom 95%). Analizy statystyczne wykonano korzystając SAS wersja 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### **Wyniki**

#### **Dystrybucja zgłoszonych ndl**

Między 2004-2006 r., zgromadzono 6319 zgłoszeń ndl, co odpowiadało 15 531 działaniom niepożądanym. Liczba zgłoszeń dokonanych przez pacjentów wynosiła w kolejnych latach: 136 w 2004, 163 w 2005 oraz 245 w 2006; łączna liczba działań niepożądanych, zgłoszonych przez pacjentów to 1700. Jak wskazuje tabela nr 1, zgłoszenia od pacjentów stanowią 11% wszystkich zgłoszeń. Co warte podkreślenia, to fakt, iż dla porównania zgłoszenia od prawników oraz farmaceutów łącznie wynosiły mniej niż 2%.

#### **Kategorie ciężkości zgłaszanych niepożądanych działań leków**

Tabela 1 obrazuje rozkład zgłoszonych działań niepożądanych zgodnie z kategorią ciężkości lub kategorią osób zgłaszających działanie.

Porównanie chi-kwadrat stopnia ciężkości i kategorii osób zgłaszających dało wynik 1551.99 ( $p < 0.0001$ ). Tabela 1 wskazuje iż około 45% zgłoszonych przez pacjentów i lekarzy ndl posiadało status „ciężkie”. Prawnicy i farmaceuci raportowali rzadko; jakkolwiek niemal wszystkie zgłoszenia z grupy farmaceutów klasyfikowane były jako ciężkie, podczas gdy w ten sposób skategoryzowano zaledwie 1/3 swoich zgłoszeń od prawników. Inny personel medyczny uznał zgłaszane przez siebie ndl za ciężkie aż w 85%.

#### **Niepożądane działania leków wg SOC i kategorii osoby zgłaszającej**

Tabela 2 przedstawia rozkład NDL z uwzględnieniem kategorii SOC oraz osoby zgłaszającej. W tym przypadku mamy do czynienia ze znaczącą różnicą w rozkładzie zgłaszanych przypadków w zależności od kategorii osób zgłaszających (chi-kwadrat = 86.91;  $p < 0.0001$ ). (Tabela 2)

Tabela 1. Rozkład niepożądanych działań leków ze względu na kategorię osoby zgłaszającej, kategorii ciężkości

Osoba zgłaszająca	NDL łącznie [n(%)]	Kategoria ciężkości [n(%)]	NDL określone jako „nie ciężkie” [n(%)]
Lekarz	10 948 (70)	4921 (45)	6027 (55)
Farmaceuta	277 (2)	274 (99)	3 (1)
Inny personel medyczny	2 447 (16)	2065 (84)	382 (16)
Prawnicy	159 (1)	47 (30)	112 (70)
Pacjenci	1700 (11)	773 (46)	927 (55)

Tabela 2. Rozkład ciężkich działań niepożądanych leków (NDL) nadesłanych przez pacjentów lub otrzymanych od innych grup osób zgłaszających NDL, według SOC. [Kursywa oznacza kategorie NDL (wg SOC) dla których pacjenci i inne kategorie osób zgłaszających raportowali odmiennie. Analizowano wyłącznie „ciężkie” NDL wg kryteriów CIOMS. OR = iloraz szans.]

Klasyfikacja SOC	Pacjenci	Inne grupy	Iloraz szans OR (95% CI)	Wartość p
<i>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</i>	4	169	0.22 (0.08, 0.59)	0.0010
Zaburzenia sercowe	36	292	1.17 (0.83, 1.67)	0.3758
Zaburzenia rozrodcze, rodzinne i genetyczne	4	56	0.67 (0.24, 1.86)	0.4433
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	9	41	2.09 (1.01, 4.30)	0.0420
Zaburzenia układu dokrewnego	6	28	2.03 (0.84, 4.92)	0.1084
Zaburzenia oka	23	155	1.41 (0.90, 2.20)	0.1239
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	93	724	1.24 (0.99, 1.56)	0.0627
Zaburzenia ogólne oraz zaburzenia w miejscu podania	98	853	1.10 (0.88, 1.37)	0.4100
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	2	131	0.14 (0.04, 0.57)	0.0014
Zaburzenia układu odpornościowego	8	116	0.65 (0.31, 1.33)	0.2346
<i>Infekcje i zakażenia pasożytami</i>	9	188	0.45 (0.23, 0.87)	0.0157
Urazy, zatrucia i powikłania procedury medycznej	22	175	1.19 (0.76, 1.88)	0.4393
<i>Badania diagnostyczne</i>	37	485	0.71 (0.50, 0.99)	0.0465
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu	15	206	0.68 (0.40, 1.16)	0.1543
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35	368	0.89 (0.63, 1.27)	0.5369
Nowotwory niezłośliwe, złośliwie i niesprecyzowane	6	84	0.67 (0.29, 1.54)	0.3469
Zaburzenia układu nerwowego	158	1229	1.27 (1.05, 1.53)	0.0111
Ciąża i połóg	3	84	0.33 (0.11, 1.06)	0.0511
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	72	416	1.70 (1.31, 2.20)	<0.0001
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	12	125	0.91 (0.50, 1.65)	0.7458
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	14	66	2.02 (1.13, 3.61)	0.0153
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	39	451	0.81 (0.58, 1.13)	0.2119
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	49	604	0.75 (0.56, 1.01)	0.0616
Warunki socjalne	1	17	0.56 (0.07, 4.18)	0.5624
Procedury medyczne i operacyjne	4	39	0.97 (0.35, 2.71)	0.9529
Zaburzenia naczyniowe	14	205	0.64 (0.37, 1.10)	0.1054
Łącznie	773	7303		

Tabela 3. Rozkład ciężkich działań niepożądanych leków (NDL) między pacjentami i pozostałą populacją raportującą, uwzględniający typ produktu leczniczego (kod ATC - pierwszy poziom) oraz kategorię osoby zgłaszającej. [Druk kursywą - typ prod. leczn., dla którego pacjenci raportowali odmiennie w stosunku do pozostałej osób zgłaszających.]

Klasyfikacja SOC	Pacjenci	Inne gr. osób	Iloraz szans (95% CI)	Wartość p
A - Przewód pokarmowy i metabolizm	45	428	0.98 (0.72, 1.35)	0.9260
B - Krew i układ krwiotwórczy	1	203	0.04(0.006, 0.32)	<0.0001
C - Układ sercowo-naczyniowy	82	632	1.24 (0.97, 1.58)	0.0793
D - Dermatologia	21	197	1.00 (0.63, 1.58)	0.9988
G - Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	35	396	0.82 (0.58, 1.17)	0.2730
H - Leki hormonalne do stosowania wewn.	36	246	1.39 (0.97, 1.99)	0.0697
J - Leki stosowane w zakażeniach – przeciwinfekc.	56	1089	0.44 (0.33, 0.58)	<0.0001
L - Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące	21	912	0.19 (0.12, 0.30)	<0.0001
M - Układ mięśniowo-szkieletowy	53	586	0.84 (0.62, 1.12)	0.2307
N - Ośrodkowy układ nerwowy	380	1908	2.72 (2.34, 3.17)	<0.0001
P - Leki przeciwpasożytn., owadobójcze i repelenty	13	51	2.41 (1.32, 4.52)	0.0037
R - Układ oddechowy	13	196	0.02 (0.35, 1.10)	0.0899
S - Narządy wzroku i słuchu	8	16	4.79(2.04, 11.23)	<0.0001
V - Różne (varia)	1	308	0.03(0.004, 0.21)	<0.0001
Wszystkie powikłania	765	7168		

Tabela 4. NDL zgłoszone wyłącznie przez pacjentów dotyczące „zaburzeń układu nerwowego” (wg SOC)

Lek (nazwa generyczna)	Działanie niepożądane* (termin preferowany)	Liczba
Mometazon	Napady padaczkowe	1
Gabapentyna	Dysgrafia	2
Gabapentyna	Omamy węchowe	2
Nikotyna	Zaburzenia funkcji językowych	1
Tropikamid	Miastenia rzekomoporażna	1
Pregabalina	Ucisk nerwu	1
Rofekoksyb	Udar zatorowo – zakrzepowy	1
Łącznie		9

Druk z kursywą w tabeli 2 wskazuje kategorie ndl (wg SOC), dla których pacjenci i inne źródła zgłoszeń raportowali odmiennie. Porównując zgłoszenia pacjentów z innymi źródłami zgłoszeń, pacjenci zgłaszali więcej ndl dotyczących „zaburzeń ucha i błędnika” (OR=2.09; 95% CI 1.01, 4.30), „zaburzeń układu nerwowego” (OR=1.27; 95% CI 1.05, 1.53), „zaburzeń psychicznych” (OR=1.70; 95% CI 1.31, 2.20) oraz „zaburzenia układu rozrodczego i piersi” (OR=2.02; 95% CI 1.13, 3.61). Pacjenci opisywali mniej ndl dotyczących „zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego” (OR=0.22; 95% CI 0.08, 0.59), „zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” (OR=0.14; 95% CI 0.04, 0.57), „infekcje i zakażenia pasożytami” (OR=0.45; 95% CI 0.23, 0.87) oraz „ba-

dania laboratoryjne i diagnostyczne” (OR=0.71; 95% CI 0.50, 0.99).

**Ciężkie działania niepożądane leków z uwzględnieniem typu produktu leczniczego (Kod ATC) oraz kategorii osoby zgłaszającej**

Tabela 3 przedstawia rozkład zgłoszonych działań niepożądanych uwzględniający typ produktu leczniczego (kod ATC) oraz kategorię osoby zgłaszającej.

Znaczne różnice obserwowano w dystrybucji zgłoszeń względem kategorii osób zgłaszających (test chi-kwadrat = 301.90; p<0.0001). Druk z kursywą w tabeli 3 wskazuje typ produktu leczniczego, dla którego pacjenci zgłaszali odmiennie w stosunku do pozostałej populacji raportującej. Porównując zgło-

szenia pacjentów z opisami przypadków zebranymi z innych źródeł pacjenci zgłaszali więcej działań niepożądanych związanych z lekami z następujących grup kodu ATC: N (ośrodkowy układ nerwowy) [OR=2.72; 95% CI 2.34, 3.17], P (leki przeciw pasożytnicze, owadobójcze i repelenty) [OR=2.41; 95% CI 1.32, 4.52] oraz S (narządy wzroku i słuchu) [OR=4.79; 95% CI 2.04, 11.23]. Mniej zgłoszeń od pacjentów obserwowano w następujących grupach: B (krew i układ krwiotwórczy) [OR=0.04; 95% CI 0.006, 0.32], J (leki stosowane w zakażeniach - przeciwinfekcyjne) [OR=0.44; 95% CI 0.33, 0.58], L (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące) [OR=0.19; 95% CI 0.12, 0.30] oraz V (różne) [OR=0.033; 95% CI 0.004, 0.21].

### **Zgłoszenia pozyskane wyłącznie od pacjentów**

Tabela 4 zawiera przypadki ndl zgłoszone wyłącznie przez pacjentów. Siedem różnych kategorii odnoszących się wyłącznie do zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego to np. dysgrafia czy omamy węchowe po gabapentynie lub udar niedokrwienny po podaniu rofeksoxybu.

### **Dyskusja**

Badanie prowadzone retrospektywnie wykazało, iż w narodowym systemie gromadzenia działań niepożądanych, zgłoszenia od pacjentów różniły się od zgłoszeń uzyskanych z innych źródeł głównie pod względem kategorii ciężkości, klasyfikacji SOC oraz kategorii terapeutycznych. Niestety nie można oszacować na ile wyniki opisywanego badania można przełożyć na inne kraje. Podobnie nie można ocenić, na ile wykorzystano dane od pacjentów w ogólnym systemie monitorowania ndl w Danii.

### **Wpływ danych zebranych od pacjentów na system monitorowania spontanicznego**

Liczba zgłoszeń ndl w Danii sukcesywnie wzrasta. W 2003 r., zgłoszenia od pacjentów stanowiły 7% wszystkich zgłoszeń. W 2006 r. było to już 11%. Głównym źródłem zgłoszeń wciąż pozostają lekarze wraz z pozostałym personelem medycznym. Dane z Holandii, gdzie poziom raportowania od pacjentów utrzymuje się na poziomie 7-23% zdaje się potwierdzać wyniki badań uzyskane w Danii.

### **Porównanie zgłoszeń nadesłanych przez pacjentów oraz nadesłanych z innych źródeł**

Udział ciężkich ndl zgłaszanych przez pacjentów nie różnił się w sposób znaczący od zgłoszeń pozyskanych od lekarzy, około 45% wszystkich zgłoszeń.

W badaniu przeprowadzonym w Holandii, podobnie nie wykazano znaczących różnic w ciężkości zgłaszanych przypadków pomimo niższego poziomu niż to miało miejsce w Danii (ok. 20%). Farmaceuci oraz pozostały personel medyczny zgłaszali znacznie więcej ciężkich ndl w porównaniu z pacjentami i lekarzami. Można założyć, że taki stan rzeczy jest podyktowany ulokowaniem firm farmaceutycznych w grupie IPM (Inny Personel Medyczny). Ocena zgłoszeń z firm często różniły się w kategorii ciężkości z oceną duńskiej agencji.

Pacjenci w pierwszej kolejności zgłaszali ndl dotyczące „zaburzeń układu nerwowego” oraz „zaburzeń psychicznych”. W przypadku kodu ATC, był to kod N (ośrodkowy układ nerwowy), co „wpasowuje się” w analizy zgłoszeń pacjentów w Holandii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Analiza wykazała także, że zgłoszenia od pacjentów dostarczają innych informacji do systemu raportowania spontanicznego w zakresie „zaburzeń układu nerwowego”. Zgłoszenia pacjentów zawierają informacje dotyczące diagnoz, których człowiek nie będący ekspertem zwykle nie byłby w stanie postawić. Odmienne spojrzenie na znaczenie ciężkości ndl w codziennym życiu między pacjentami i pracownikami służby zdrowia pozwala założyć, iż spojrzenie oraz kategoryzacja ndl nie będących ciężkimi, również mogłaby być źródłem nowych informacji.

Wymagana jest dalsza analiza danych, by precyzyjnie określić jak firmy farmaceutyczne oraz agencje powinny podchodzić oraz wykorzystywać te dane.

### **Zgłoszenia od pacjentów, jako narzędzie wykrywania sygnałów**

Istotą włączenia pacjentów do systemu raportowania, było dodanie nowej jakości. W założeniu miało to skutkować wcześniejszym wykrywaniem sygnałów - wykrywaniem zupełnie nowych ndl, nie zgłaszanych dotąd nawet przez pracowników służby zdrowia. Analizy dotyczące czasu pojawiania się sygnału są problematyczne z uwagi na fakt częstej niekompletności zgłoszeń ndl nadsyłanych ze wszystkich grup. Spory problem stanowią również różne okresy wprowadzania tych samych leków na terenie USA oraz Europy. Pierwsze sygnały dotyczące jakiegoś ndl mogą być trudne do zidentyfikowania z powodu ograniczonego dostępu do narodowych baz danych ndl. Wymiana informacji i ocena sygnału odbywa się na forum powołanej grupy roboczej ds. nadzoru nad farmakoterapią (*Pharmacovigilance Working Party*) działającej przy Europejskiej Agencji Leków.

ndl z rodzajem produktu czy bardziej szczegółowe opracowań samych zgłoszeń od pacjentów mogłoby zaowocować interesującymi danymi.

### Podsumowanie

Badanie pokazało różnice między zgłoszeniami od pacjentów oraz innych źródeł, głównie dotyczące kategorii ndl oraz rodzajów produktów leczniczych, któ-

rych dotyczyły zgłoszenia. Ta informacja może być szczególnie istotna dla agencji ds. leków oraz wszelkich osób zainteresowanych tematyką ndl. Pacjenci powinni brać czynny udział w funkcjonowaniu systemu nadzoru nad działaniami niepożądanymi, a pozyskane z tej grupy zgłoszenia traktowane jednakowo ze zgłoszeniami nadesłanymi z pozostałych grup.

## WYKRYWANIE BŁĘDÓW MEDYCZNYCH W BAZIE DANYCH OŚRODKA NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII W NOWEJ ZELANDII – ANALIZA RETROSPEKTYWNA

### Wstęp

Leki są główną przyczyną powikłań w szpitalach na całym świecie. Nie tylko powodują cierpienie fizyczne i psychiczne, ale też działania niepożądane generują dodatkowe koszty, np. związane z wydłużoną hospitalizacją. Łączą się także ze zwiększoną umieralnością i śmiertelnością. Powikłania mogą się zdarzyć nawet jeśli lek zastosujemy prawidłowo, w dawce zalecanej, mogą też być wynikiem błędu związanego z zastosowanym leczeniem. Te ostatnie rodzaje powikłań to takie, którym można było zapobiec.

I chociaż nie wszystkie błędy medyczne mogą spowodować szkodę (powikłanie), dane wskazujące, że w 56% przypadków zdarzenia niepożądane wynikają z błędu medycznego, są niepokojące. Jednocześnie czyni to obszar błędów medycznych wartym szczegółowego zbadania i zaproponowania rozwiązań na rzecz poprawy bezpieczeństwa.

Zbieranie działań niepożądanych poprzez systemy monitorowania spontanicznego zostało stworzone kilkadziesiąt lat temu. W ramach programu Światowej Organizacji Zdrowia, w międzynarodowym systemie monitorowania uczestniczy obecnie ponad 100 krajów na świecie. Poza danymi zbieranymi przez ośrodki narodowe, wykorzystywanymi dotychczas, okazało się, że ośrodki te dysponują również cennymi danymi dotyczącymi błędów medycznych.

W pilotażowym programie, stworzonym jako *World Alliance for Patient Safety* współdziałającym z międzynarodowym programem monitorowania działań niepożądanych, przeanalizowano dane zgromadzone w ośrodku w Maroku w latach 2003-2006. Stwierdzono, że 14,4% powikłań można było zapobiec. W badaniu prospektywnym, przeprowadzonym w regionalnym ośrodku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

w Tours we Francji, w okresie jednego roku obserwacji, 17% pacjentów doświadczyło powikłania, któremu można było zapobiec, ponieważ było wynikiem błędnego przepisania leku. Światowa Organizacja Zdrowia podkreśla znaczenie wykrywania błędów medycznych i pracuje nad rozszerzeniem zakresu danych zbieranych przez kraje uczestniczące w programie, aby można było gromadzić informacje o błędach medycznych.

W Nowej Zelandii system zbierania działań niepożądanych powstał w 1965 roku. Kraj ten, jako jeden z pierwszych, włączył się do międzynarodowego programu WHO. Obecnie ośrodek narodowy działa przy Uniwersytecie Otago w Dunedin (południowa część Wyspy Południowej). Jest to narodowy ośrodek zbierający przypadki działań niepożądanych w ramach Centrum Monitorowania Działania Niepożądanych (*Centre for Adverse Reactions Monitoring – CARM*).

Ośrodek w Nowej Zelandii zainicjował badanie poświęcone sposobom identyfikacji błędów medycznych. Celem badania jest odnalezienie przypadków błędów medycznych w bazie danych CERM, ich opis i określenie częstości występowania.

### Metody

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych zgromadzonych w okresie od stycznia do grudnia 2007 roku.

Do analizy włączono wszystkie przypadki działań niepożądanych. Wykluczono natomiast raporty dotyczące szczepionek, zebrane w trakcie badań klinicznych oraz nadesłane przez przemysł farmaceutyczny. Te ostatnie raporty będą przedmiotem

kolejnych analiz. Wykluczono także te raporty, które po ocenie związku przyczynowo-skutkowego uznano za niezwiązane z lekiem.

### **Klasyfikacja NDL**

Wszystkie raporty nadsyłane do CERM podlegają weryfikacji i ocenie przez osobę oceniającą dane medyczne. Pełen proces, w jaki sposób taka weryfikacja i ocena przebiega opisano w szczegółach w publikacji w *New Zealand Medical Journal* w 2008 roku (*N Z Med J* 2008; 121 (1283): 76-89)

Proces ten w skrócie składa się z trzech elementów

- Ocena kliniczna – osoba oceniająca zapoznaje się z opisem przypadku, analizuje terminy użyte przez osobę zgłaszającą, a następnie koduje objawy niepożądane wg słownika WHO Adverse Reactions Terminology - WHO-ART. Każdą reakcję niepożądaną ocenia się pod kątem nasilenia reakcji, kryteriów ciężkości oraz analizuje się wynik (zejście) reakcji.
- Ocena przyczynowo-skutkowa – stopień powiązania zgłoszonego objawu niepożądanego z zastosowanym lekiem ocenia się wg kryteriów WHO. Kryteria te to: rodzaj objawu, czas wystąpienia, dawka leku, czynniki wnikające, informacja o reakcji chorego po odstawieniu leku lub po ponownym podaniu leku. Przyporządkowanie kategorii związku przyczynowo-skutkowego jako „pewny”, „prawdopodobny”, „możliwy” oznacza, że mamy do czynienia z reakcją/działaniem niepożądanym, jeśli w wyniku oceny związek ten zostanie uznany za „mało prawdopodobny” - ocenia się to jako zdarzenie niepożądane, niezwiązane z lekiem.
- Przyporządkowanie klasy leku – leki są klasyfikowane wg kodu anatomiczno-terapeutyczno-chemicznego (ATC).

### **Ocena stopnia możliwości uniknięcia zdarzenia niepożądanego**

W celu oceny, czy dane zdarzenie mogło być związane z błędem medycznym, każdy raport oceniano pod kątem wcześniej ustalonych kryteriów. Zestawiono je w poniższej tabeli.

Stopień przekonania o tym, że danego zdarzenia można było uniknąć, oceniano w czterostopniowej skali:

- 1 – zdecydowanie możliwe do przewidzenia
- 2 – prawdopodobnie możliwe do przewidzenia
- 3 – prawdopodobnie niemożliwe do przewidzenia
- 4 – zdecydowanie niemożliwe do przewidzenia

Oceny tej dokonywało 2 niezależnych ekspertów. Proszono ich o ocenę, czy dane zdarzenie było możliwe do przewidzenia, jeśli uważali oni, że zdarzył się błąd medyczny. Takie narzędzie uznano w badaniach populacji dziecięcej, za umiarkowanie dobrą do dobrej pod względem rzetelności metody.

Zdarzenia, które można było przewidzieć (otrzymały wynik 1 lub 2 na skali jak powyżej) były następnie klasyfikowane w zależności od szkody, jaka zdarzyła się pacjentowi.

Wykorzystano tutaj podział błędów medycznych używany przez National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). Termin „uszkodzenie/ szkoda” mieści w sobie wiele zdarzeń, od łagodnych do powikłań zagrażających życiu lub nawet prowadzących do śmierci. Jeśli błąd medyczny nie wiązał się z wystąpieniem uszkodzenia – zgłoszenia te klasyfikowano jako „bez szkody – błędy medyczne nie skutkujące powikłaniem”

Zdarzenia klasyfikowano także pod względem rodzaju błędu medycznego, etapu na jakim błąd powstał (wystawienie recepty, zlecenie leku, wydanie leku, podanie leku lub monitorowania terapii). Ostatnim kryterium było, czy błąd zdarzył się w warunkach szpitalnych czy w lecznictwie otwartym.

### **Wyniki**

W okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2007 CARM zgromadził 2783 zgłoszenia, spośród których 1371 wykluczono (898 zgłoszeń po szczepionkach, 7 zgłoszeń z badań klinicznych, od firm farmaceutycznych – 439, niezwiązane z lekiem – 27). Do analizy wykorzystano pozostałe 1412 zgłoszeń.

Po ocenie stopnia/możliwości przewidzenia wystąpienia powikłania – 18 raportów uznano za zdecydowanie możliwe do przewidzenia, a 43 za prawdopodobnie możliwe do przewidzenia. Stanowiło to 4,3% wszystkich zgłoszeń (61/1412). Jednak jeśli osoby oceniające zastosowały standardową terminologię słownika WHO-ART tylko 1% zgłoszeń można było uznać za możliwe do przewidzenia (i do uniknięcia).

Wiek chorych, których dotyczyły możliwe do uniknięcia zdarzenia mieścił się w przedziale od 1 miesiąca do 95 lat. Częściej dotyczyły one kobiet – 39, niż mężczyzn – 22. Ponad połowa zdarzyła się u osób w wieku ponad 65 lat, a 13 z nich w grupie wiekowej powyżej 80 lat.

Tabela 1. Ocena stopnia możliwości uniknięcia zdarzenia niepożądanego

Twierdząca odpowiedź na jedno lub więcej poniższych pytań może wskazywać, że zdarzenie można było przewidzieć	
A	Czy lek opisany w zgłoszeniu został uznany za nieodpowiedni do danego stanu klinicznego chorego?
B	Czy dawka, droga podania lub częstość podawania została uznana za nieodpowiednią do cech chorego (wiek, masa ciała, stopień zaawansowania choroby)?
C	Czy nie pominięto istotnych procedur monitorowania leczenia (np. monitorowania stężenia leku w surowicy lub zaniechano innych badań laboratoryjnych)?
D	Czy pacjent nie miał w wywiadzie alergii lub znanej reakcji na ten lek?
E	Czy zdarzenie nie powstało z powodu interakcji między lekami, między lekiem a żywnością lub fałszywych wyników badań laboratoryjnych będących konsekwencją wpływu leku na oznaczenie
F	Czy udokumentowano stężenie toksyczne leku lub wręcz przeciwnie – sub-terapeutyczne?
G	Czy zdarzenie nie było wynikiem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich?

Spośród przypadków możliwych do przewidzenia i uniknięcia, 65,5% uznano za związane z powikłaniem u chorego. Natomiast 29,5% błędów medycznych nie spowodowało niekorzystnych skutków. W 4,9% przypadków, które dotyczyły ekspozycji na podofilotoksynę (lek stosowany miejscowo w leczeniu kłykcin kończystych, przenikający przez skórę w niewielkim stopniu, lek ma właściwości antymitotyczne) leki zastosowano u kobiet w ciąży. Stopień, w jakim dziecko mogło ucierpieć, nie był znany w momencie przesyłania zgłoszenia do systemu.

Lekami, które najczęściej wiązały się z błędem medycznym, były leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, leki przeciwzapalne, psychoanaleptyki, psycholeptyki, leki przeciwbólowe oraz stosowane w zaburzeniach lipidowych. Trzydzieści różnych leków było zgłoszonych w opisach zdarzeń możliwych do uniknięcia, z najczęściej wymienianymi - nitrofurantoiną, roksytromycyną, celekoksybem i simwastatyną.

Leki, w przypadku których błąd medyczny nie powodował niekorzystnych efektów najczęściej należały do leków stosowanych w obturacyjnej chorobie płuc, leków przeciwzakrzepowych, przeciwbakteryjnych i przeciwzapalnych. W tej grupie wymieniano 14 leków – najczęściej salbutamol i warfarynę.

Powikłania, które opisywano w wyniku błędu medycznego, to te ze strony układu pokarmowego, a także układu oddechowego.

### **Rodzaje błędów medycznych**

W grupie zdarzeń możliwych do uniknięcia, najczęściej występującym rodzajem błędu była nieprawidłowa dawka leku lub problemy monitorowania terapii, które skutkowały niewykryciem np. interakcji lekowych, alergii w wywiadzie oraz brakiem koniecznego monitorowania stanu klinicznego pacjenta. Nieprawi-

idłowe dawkowanie, to najczęściej przedawkowanie leku (w grupie możliwych do uniknięcia zdarzeń), chociaż w grupie, gdzie błąd nie skutkował powikłaniem – problemem była za niska dawka leku.

Błędy zdarzały się na każdym etapie wykorzystania leku w terapii – od wystawienia recepty, zlecenia leku, wydanie go, podawanie i monitorowanie skutków. W grupie powikłań możliwych do uniknięcia, najwięcej błędów dotyczyło etapu przepisania/zlecenia leku, na drugim miejscu było jego podawanie, podczas gdy jeśli błąd nie skutkował niekorzystnym efektem – najwięcej było na etapie podawania leku, a w drugiej kolejności na etapie przepisywania leku.

Większość błędów zdarzyła się w warunkach lecznictwa otwartego – 82%. Pozostały odsetek w warunkach szpitalnych.

Nieprawidłowe dawkowanie, które powodowało przedawkowanie leku a także problemy przy monitorowaniu farmakoterapii było najczęściej występującym rodzajem błędów medycznych. Przyczyny to niedostawienie dawki leku do wieku i wydolności nerek chorego, brak rozpoznania objawów interakcji lekowych (zwłaszcza przy stosowaniu warfaryny), nie wzięcie pod uwagę alergii na daną substancję w wywiadzie, nieodpowiednie monitorowanie leczenia (zwłaszcza nitrofurantoiną) i brakiem leczenia osłonowego na przewód pokarmowy przy podawaniu leków przeciwzapalnych.

Najczęściej występujących 25 możliwych do uniknięcia powikłań przedstawiono w tabeli 2 poniżej.

### **Dyskusja**

Głównym odkryciem obecnego badania jest fakt, że o ile systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są skoncentrowane głównie na zbier-

raniu działań niepożądanych, systemy te mogą być użytecznym źródłem informacji o błędach medycznych. Zwłaszcza o tych błędach, które zdarzają się w lecznictwie otwartym. W badaniu wykorzystano jakościową metodę oceny zgłoszeń, służącą wykryciu takich, których można było uniknąć. Tą metodą wykryto błędy medyczne, a ich częstość oceniono na 4,3%. Częstość tę obliczono na 1%, gdy stosowano metodą standardową. Nie wszystkie błędy medyczne wiązały się z wystąpieniem powikłania u pacjenta, ale 65,5% uznano za powodujące powikłania, oczywiście o różnym nasileniu. I te zdarzenia oceniono jako możliwe do przewidzenia i uniknięcia.

Wiele informacji o rozpowszechnieniu błędów medycznych i powikłaniach możliwych do uniknięcia pochodzi z analiz szpitalnych, gdzie stosuje się specjalne metody wykrywania takich zdarzeń. Niewiele natomiast jest danych o częstości błędów medycznych, które są zgłaszane w ramach monitorowania spontanicznego do ośrodków nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Porównanie tych danych jest utrudnione, ponieważ na częstość popełniania błędów medycznych wpływa nie tylko system opieki zdrowotnej i warunki leczenia, ale też ocena zjawiska uzależniona jest od metody wykrywania takich błędów.

Dlatego też, tak jak można było oczekiwać, prowadzenie analizy na zbiorze danych otrzymanych w ramach monitorowania spontanicznego, które zakłada dobrowolność, znacząco zaniża faktyczną częstość występowania błędów medycznych. Taka analiza różni się od prowadzenia obserwacji w badaniu prospektywnym hospitalizowanych chorych, gdzie częstość błędów medycznych może wynieść nawet 56%.

Uzyskane w niniejszym badaniu wyniki, różniące się także od tych uzyskanych z ośrodka w Maroko, należy interpretować jako różnice bardziej w metodologii prowadzenia badania, niż różnice w częstości błędów medycznych i w jakości opieki medycznej w danym kraju. Mogą też one wskazywać na różną „kulturę” zgłaszania działań niepożądanych w różnych krajach.

Aby móc lepiej zbadać problem błędów medycznych konieczne jest wdrożenie kilku zmian. Jedną z nich może być modyfikacja formularza do zgłaszania reakcji niepożądanych. Podanie takich informacji jak masa ciała dziecka lub stopień uszkodzenia funkcji nerek u osób w wieku podeszłym umożliwiłoby wykrycie błędów dawkowania leku. Także bardziej szczegółowy opis samego zdarzenia mógłby przy-

czynić się do spojrzenia na problem błędów medycznych głębiej – kiedy, w jakich okolicznościach mogą wystąpić częściej. To z kolei pozwoliło tworzyć mechanizmy, aby zapobiegać takim niekorzystnym zdarzeniom. Także wdrożenie na etapie oceny zgłoszenia w ośrodku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii narzędzi służących ocenie stopnia, w jakim można było danego powikłania uniknąć, umożliwiłoby śledzenie istotnych informacji i docieranie do brakujących danych w szybszy sposób.

W badaniu podkreślono istotną rolę ośrodków zbierających dane z monitorowania spontanicznego, jako rolę wiodącą lub co najmniej wspierającą w wykrywaniu błędów medycznych i powikłań, których można uniknąć. Metody oceny stopnia „przewidywalności” danego incydentu, które zaproponowali autorzy badania są proste. Autorzy zachęcają do wykorzystania tych metod w swoich pracach lub do zaproponowania nowych rozwiązań, które umożliwią ocenę problemu błędów medycznych.

*Na podstawie:* Desiree L. Kunac and Michael V. Tatley "Detecting Medication Errors in the New Zealand Pharmacovigilance Database – A Retrospective Analysis" Drug Safety 2011; 34(1): 59-71

Tabela 2. Najczęściej występujące błędy medyczne w stosowaniu leków

Rodzaj błędu	Lek	Opisane objawy niepożądane	Komentarz
<b>Nieprawidłowa dawka</b>			
Skutkująca przedawkowaniem	Diklofenak	Ostra niewydolność nerek, splątanie	Za duża dawka
	Erytromycyna	Głuchota	Za duża dawka
	Galantamina	Wydłużenie odstępu QT	Pacjent zastosował za dużą dawkę
	Simwastatyna	Miopatia, wzrost poziomu enzymów wątrobowych	Za duża dawka
	Simwastatyna	Oślabienie mięśniowe, nudności	Za duża dawka, połączenie z diltiazemem
<b>Problemy monitorowania leczenia</b>			
Interakcje lekowe	Azatiopryna	Anemia, leukopenia	Połączenie z allopurinolem
	Celekoksyb	Krwawienia z wrzodów żołądka i dwunastnicy	Połączenie z prednizonem i kw. acetylosalicylowym
	Fluoksetyna	Krwawienia z nosa	Połączenie z warfaryną
	Mikonazol	Wzrost INR	Połączenie z warfaryną
	Roksytromycyna	Wzrost INR, zaburzenia funkcji wątroby	Połączenie z warfaryną, paroksetyną, amoksycyliną z kw. klawulanowym
	Roksytromycyna	Wzrost INR, krwawienie	Połączenie z warfaryną
	Roksytromycyna	Wzrost INR	Połączenie z warfaryną
	Simwastatyna	Rabdomioliza, bóle mięśniowe, mioglobinuria	Połączenie z diltiazemem
	Wenlafaksyna	Zespół serotoninowy, rabdomioliza, niewydolność wielonarządowa	Połączenie z paroksetyną
Udokumentowana alergia	Ko-trimoksazol	Zespół Stevens-Johnsona	Alergia na kotrimoksazol w wywiadzie
	Dekstropropoksyfen / paracetamol	Głuchota, szumy uszne	Alergia na dekstropropoksyfen w wywiadzie
Obserwacje kliniczne	Amiodaron	Śródmiąższowa choroba płuc	Niedostateczne monitorowanie pacjenta
	Fluoksetyna	Hiponatremia	Niedostateczne monitorowanie pacjenta
	Lit	Hipotyroidyzm, zaparcia	Niedostateczne monitorowanie pacjenta
	Nitrofurantoina	Zapalenie pęcherzyków płucnych, zwłóknienie płuc	Niedostateczne monitorowanie pacjenta
	Nitrofurantoina	Śródmiąższowa choroba płuc	Niedostateczne monitorowanie pacjenta
	Nitrofurantoina	Zwłóknienie płuc	Niedostateczne monitorowanie pacjenta, kontynuowanie leczenia przez 2 lata
<b>Inne</b>			
	Celekoksyb	Krwawienie z wrzodu dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy	Brak gastroprofilaktyki, stosowanie kw. acetylosalicylowego
	Indometacyna	Krwawienie z wrzodu dwunastnicy	Niedostosowanie się do zaleceń gastroprofilaktyki i brak możliwości przyścia na wizyty kontrolne