

BIULETYN BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Szanowni Państwo,

Chcielibyśmy podzielić się naszymi spostrzeżeniami na temat zmian, jakie zachodzą w naszej pracy po wprowadzeniu nowych przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Oceniany okres nie jest długi (25 listopada 2013 r.–31 grudnia 2014 r.). Zarysowują się jednak pewne tendencje i widać z jakimi problemami trzeba się zmierzyć. Liczymy na to, że w dłuższej perspektywie czasowej, gdy nowe narzędzia (np. system Eudravigilance, repozytorium PSUR) i nowe rozwiązania np. wspólna ocena PSUR) osiągną swą finalną formę, podejmowane wysiłki zaowocują większą skutecznością systemu.

Przygotowaliśmy również tekst omawiający błędy w stosowaniu leków. Jak wiadomo niekorzystne reakcje u pacjentów, których powodem był błąd w podaniu produktu leczniczego zostały zaliczone do niepożądanych działań leków. Jest to specyficzny rodzaj przypadków. Ich zidentyfikowanie i podjęcie wła-

ściwych kroków może w istotny sposób zwiększyć bezpieczeństwo leczenia. Z całą pewnością nie można w 100% wyeliminować ludzkich pomyłek. Mimo wszystko cel ten jest bardziej realny niż ograniczenie zagrożeń wynikających z samych właściwości leku. Z tej perspektywy aktywności nakierowane na eliminowanie błędów mają dużą wagę.

Wiadomo, że okres przeobrażeń każdego systemu jest trudny, ponieważ wytrąca wszystkich z rutynowych działań i sposobu myślenia. Z tej perspektywy można powiedzieć, że jest to też okres ciekawy. Daje także przeświadczenie, że podejmowane w tym czasie decyzje są bardziej brzemienne w skutki. Z tego powodu staramy się poznać wszystkie uwarunkowania, by w świadomy sposób zachować te rozwiązania, które są sprawdzone, a zmieniać – w ramach nowych przepisów – to, co może przynieść poprawę sytuacji.

Grzegorz Cessak

Błąd w stosowaniu produktu leczniczego jako niepożądane działanie leku

Medication error as adverse drug reaction

Agata Maciejczyk

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: błąd w stosowaniu produktu leczniczego, niepożądane działanie leku, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Streszenie

W artykule przedstawiono definicję i rodzaje błędów w stosowaniu leku. Błędy te obecnie są także zaliczane do niepożądanych działań produktów leczniczych.

Key words: medication error, adverse drug reaction, pharmacovigilance

Summary

In this article medication error's definition and categories are presented. Medication errors are now also considered as type of adverse reactions.

Błąd medyczny zaliczający się obecnie do niepożądanych działań leków rozumiany jest jako nieumyślne niepowodzenie procesu leczniczego będące konsekwencją niewłaściwego przepisania, wydania (z apteki czy oddziału szpitalnego) lub podania leku. Błąd może popełnić każdy - lekarz, farmaceuta, pielęgniarka lub inny fachowy pracownik opieki zdrowotnej, pacjent lub jego opiekun. Błąd taki szkodzi lub potencjalnie może zaszkodzić choremu. Przykładem typowych błędów jest podanie leku nie temu, co trzeba pacjentowi, zastosowanie niewłaściwej dawki leku, zapomnienie podania leku.

Błędy medyczne stanowią istotny problem ze względu na skalę ich występowania. Powodują nie tylko uszczerbek na zdrowiu czy niepotrzebne cierpienie pacjentów, ale także przynoszą duże straty dla budżetu. Z przeprowadzonych badań wynika, że w odniesieniu do hospitalizowanych pacjentów błędy popełniono u 4,8-5,3% z nich. W innym badaniu częstość błędów oszacowano na 12,3 na 1000 chorych przyjętych do szpitala [1]. Według różnych źródeł od 18,7 do 56% działań niepożądanych wynikających z błędu można zapobiec [2]. Wymaga to jednak odpowiedniego postępowania, wdrożenia procedur i namysłu, by umieć zawczasu przewidzieć jakie rodzaje potknięć są najbardziej prawdopodobne.

Podkreśla się, że należy zwrócić uwagę na ten problem już na wczesnym etapie rozwoju produktu,

analizując błędy popełniane w trakcie badań klinicznych. Działania nakierowane na przewidzenie hipotetycznych błędów wpisują się w aktywności szeroko rozumianego zarządzania ryzykiem. Zaliczenie tych zagadnień do planu zarządzania ryzykiem jest wynikiem aktywnego podejścia do wykrywania zagrożenia zaistnienia pomyłek.

Błędy mogą niestety prowadzić do wystąpienia niepożądanych działań lub zwiększenia ich częstości, w tym reakcji ciężkich i zakończonych zgonem, lub do braku skuteczności terapii. Jednym z elementów, na który trzeba zwrócić uwagę przed wprowadzeniem produktu leczniczego na rynek jest sprawdzenie, jakie inne produkty ordynowane w tych samych lub podobnych sytuacjach klinicznych są już dostępne. Wówczas łatwiej zidentyfikować potencjalne źródła błędów. Mogą one wynikać np. z innych mocy czy stężeń, innej drogi podania (np. domięśniowej vs. dożylniej), przeznaczenia dla innych subpopulacji (np. różnych grup wiekowych), dawkowania przy pomocy innych typów urządzeń (np. penów do insuliny czy inhalatorów w przypadku leków stosowanych w leczeniu dychawicy oskrzelowej itp.). Przeanalizowanie stanu faktycznego może sprawić, że zwiększymy bezpieczeństwo stosowania nowego produktu przy pomocy łatwych i tanich sposobów np. wybierając inny kolor opakowania czy kształtu dozownika leku.

Amerykańska instytucja nie nastawiona na zysk - *The Institute for Safe Medication Practices (ISMP)* [3]

opracowała przewodnik przydatny przy przewidywaniu i zapobieganiu błędów medycznych. Zdefiniowano w nim etapy analizy, którą należy przeprowadzić. Obejmuje ona:

- opisanie wszystkich sytuacji,
- zastanowienie się, co może się wydarzyć,
- określenie przyczyn popełniania błędów,
- opisanie potencjalnych reakcji u pacjentów,
- oszacowanie ciężkości i intensywności reakcji,
- oszacowanie częstości, z jaką może pojawić się błąd,
- zaproponowanie działań prowadzących do zmniejszenia zagrożenia.

Bierze się pod uwagę różne czynniki, upatrując w nich potencjalne źródło pomyłki np. nazwę leku, oznakowanie alfabetem Braille'a, błędy wynikające ze sposobu przechowywania leku itd.

Pomocne w identyfikacji zagrożeń mogłoby być wykonanie badań z udziałem grupy pacjentów - tak jak obecnie robi się to w czasie sprawdzania czy ulotka dla pacjenta jest zrozumiała - czyli tzw. testu czytelności ulotki. Badanie takie byłoby wartością dodaną do przeprowadzonych uprzednio badań klinicznych, w których części błędów nie można zidentyfikować z założenia. Jeżeli np. prowadzi się badanie metodą podwójnie ślepej próby to ani pacjent ani lekarz nie bierze do ręki opakowania produktu, które znajdzie się w sprzedaży. Jest to też jeden z przykładów świadczących o tym, że chociaż wiele błędów można przewidzieć na wczesnym etapie rozwoju leku, to część z nich widać dopiero w czasie codziennej praktyki klinicznej. Popełnia się je na różnych etapach i są one udziałem wszystkich stron procesu leczniczego. Na ich zaistnienie ma wpływ bardzo wiele różnorodnych czynników. Między innymi własności substancji aktywnych zawartych w produktach leczniczych mogą być przyczyną specyficznych błędów lub mogą sprawiać, że ich skutki są poważniejsze. Tak się dzieje w przypadku leków o tzw. wąskim indeksie terapeutycznym. Z oczywistych względów, gdy różnica między dawką terapeutyczną i szkodliwą jest niewielka, to skutki niewielkiego przedawkowania mogą okazać się istotne. Charakterystyczne błędy towarzyszą osiąganiu dawki leczniczej, poprzez stosowanie dawek nasycających. Łatwiej też o pomyłkę, gdy schemat dawkowania jest nietypowy np. raz na tydzień (a nie raz na dobę). Opisano np. ciężkie działania niepożądane u pacjentów przyjmujących *metotreksat* raz na dobę, zamiast tak jak im przepisano, raz na tydzień.

Pomyłkom popełnianym przez personel medyczny sprzyja inny sposób podawania tego samego leku

w różnych wskazaniach lub konieczność dostosowania dawki do określonego stanu klinicznego czy nawet masy ciała pacjenta. Źródłem błędu bywa pomylenie postaci farmaceutycznych np. szybko uwalniających substancje lecznicze zamiast form o kontrolowanym uwalnianiu (lub odwrotnie). Do przedawkowania leku może dojść, gdy pacjent rozgryzie tabletkę o opóźnionym uwalnianiu.

Szczegółnej uwagi wymaga przygotowanie leku do podania parenteralnego, zwłaszcza, gdy produkt w postaci koncentratu wymaga rozcieńczenia przez podaniem. Znanym przykładem pomyłki jest tutaj podanie chlorku potasu w postaci stężonej, prowadzące do ciężkich działań niepożądanych, w tym zgonów.

Niektóre błędy związane są też z postacią leku - np. „przeklejenie” systemu transdermalnego z osoby chorej na osobę, która jest z nią w bliskim kontakcie. Zdarzały się m.in. tragiczne w skutkach przypadki przeklejenia na dzieci plastrów z fentanylem.

Nie należy zapominać o niekorzystnych działaniach leków złej jakości, spowodowanych np. nieprawidłowym przechowywaniem produktu. Wywołanie uszczerbku na zdrowiu przez produkt leczniczy wadliwy jakościowo nie należy do niepożądanych działań leków - bo o tych mówimy, gdy produkt jest prawidłowej jakości. Nie zmienia to faktu, że np. zastosowanie insuliny, która nie była przechowywana w odpowiedniej temperaturze lub zanieczyszczonego bakteriologicznie płynu do znieczulenia podopieczynówkowego może przynieść powikłania tragiczne w skutkach.

Osobne rodzaje pomyłek wynikają z błędnego odczytania recepty czy zaleceń lekarza. Przyczyną w takich wypadkach jest przeważnie niewyraźne pismo czy stosowanie nieznanych bądź niejednoznacznych skrótów. Można mieć nadzieję, że wprowadzenie elektronicznej recepty wyeliminuje poważną część tych pomyłek.

Z kolejnym typem błędów mamy do czynienia przy wydawaniu leku w aptece czy w szpitalu. Sprzyjają temu podobne nazwy leków, zbliżony wygląd opakowań, w tym brak rozróżnienia między tym samym lekiem o różnej mocy. Bardzo ważnym momentem jest przekazywanie pacjentom wskazówek w momencie wypisywaniu ich ze szpitala do domu, zwłaszcza, gdy zmienia się drogę podawania leku (z parenteralnej na doustną) czy w ogóle wypisuje się chorego z zleceniem stosowania innych leków niż te, które brał przed hospitalizacją. Czynnikiem ryzyka jest w takich przypadkach zaawansowany wiek pacjenta, który wiąże się z reguły ze stosowaniem kilku leków na różne współwystępujące choroby, trudnością w zapamięta-

niu wszystkich wskazówek itd. Do pomyłek, których źródłem jest nieprawidłowy przekaz istotnych informacji o leczeniu dochodzi także przy przenoszeniu chorego z oddziału na oddział.

Sytuacją, która może generować pomyłki przy wydawaniu leków leżącą po stronie lekarza przychodzącego z wizytą domową jest wyjęcie z torby leku czy recepty przeznaczonej dla innego pacjenta itd. Trudno wymienić w tym miejscu wszystkie hipotetyczne sytuacje. Jednak, aby wpłynąć na zmniejszenie ich liczby, konieczne jest przeprowadzenie podstawowej analizy, czyli:

1. zidentyfikowania problemu (z podaniem szczegółów, co może się zdarzyć, gdzie i w jakich okolicznościach, z czym udziałem),
2. zidentyfikowania przyczyny problemu (opisanie procesu i wskazania, na jakim jego etapie może pojawić się błąd),
3. zdefiniowanie rozwiązań (zidentyfikowanie możliwych lub potencjalnych rozwiązań eliminujących błędy).

Do rutynowych działań wpływających na ograniczenie ryzyka należy zapewnienie dostępu do informacji o leku, w tym charakterystyki produktu leczniczego i ulotki, właściwe oznakowanie opakowania, jego wielkość, nadanie produktowi odpowiedniej kategorii dostępności. Konsekwencją konieczności udania się do lekarza po receptę jest możliwość kontroli stanu pacjenta i upewnienie się czy dotychczas stosował lek zgodnie z zaleceniami.

Do dodatkowych środków mających wpływać na zwiększenie bezpieczeństwa farmakoterapii należą materiały edukacyjne, w których wyjaśnia się w szczególności sposób np. sposób przygotowania produktu, obliczenia właściwej dawki czy jego aplikacji. Jedną z grup, której często poświęca się takie materiały są pacjenci pediatryczni. Przeliczanie dawek i stosowanie prawidłowych miarek dozujących leki bywa w odniesieniu do noworodków, niemowląt i małych dzieci bardzo ważne. Dobrym krokiem byłoby sprawdzenie na małej grupie odbiorców (np. rodziców, pielęgniarek) takich materiałów, czy są one przygotowane w zrozumiałym sposobie. W sytuacjach szczególnych, wymagających szybkiego upowszechnienia informacji rozsyła się do odpowiednich grup odbiorców komunikaty zwracające uwagę na konkretne zagrożenie.

Nowym narzędziem prawnym wprowadzonym w Unii w lipcu 2012 r. Dyrektywą 84/2010 jest możliwość nałożenia przez agencję rejestracyjną na podmiot odpowiedzialny obowiązku przeprowadzenia

badania porejestracyjnego. Celem tego badania może być sprawdzenie bezpieczeństwa stosowania leku czy zużycia leku. Badanie takie może być proste metodologicznie. Może polegać np. na odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu. Badanie takie może także weryfikować czy uprzednio podjęte działania (np. wysłanie do określonej grupy odbiorców komunikatu) okazało się skuteczne.

Do sposobów zapobiegania pomyłkom związanych z wyglądem produktu zalicza się np. zastosowanie odróżniających kolorów otoczki tabletki dla poszczególnych mocy tej samej postaci leku, innego kształtu czy przygotowania formy łatwej do połknięcia - gdy tabletki czy kapsułki nie wolno rozgryzać.

Jeżeli chodzi o nazwy leków będące źródłem błędu, to przed nadaniem nazwy produktowi należy upewnić się czy nie ma już na rynku preparatów o podobnych nazwach. Chodzi zarówno o pisownię jak brzmienie nazwy. Łatwo sobie wyobrazić co się stanie gdy np. pacjent z bólem gardła będzie ssał tabletki Chlortalidon (lek moczopędny) zamiast tabletek Chlorchinaldin (lek stosowany w zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych jamy ustnej). Pomocne przy odróżnianiu nazw może być np. stosowanie odmiennych czcionek, sposobu pisania dużymi i małymi literami itd.

Niekiedy firmy stosują jednolitą szatę graficzną opakowań swoich produktów – by kojarzyły się one z tym samym podmiotem. Może to być utrudnieniem przy wydaniu właściwego leku - zarówno w przypadku, gdy firma ma w swoim *portfolio* np. same antybiotyki, jak i w przypadku, gdy są to produkty na różne schorzenia. Wybierając barwę opakowania warto pamiętać o zdolności do rozróżniania kolorów i o tym, że 1 na 12 mężczyzn i 1 na 200 kobiet mają trudności w rozróżnieniu barwy czerwonej i zielonej.

Szczególnej rozwagi wymaga projektowanie opakowań produktów przechowywanych w tym samym miejscu – w aptece na jednej półce np. antybiotyków czy produktów przechowywanych w lodówce np. szczepionek czy insuliny. Warto zadbać o to, by ułatwić pracę personelowi medycznemu i zaproponować różny wygląd opakowań, fiolek, penów napisów itd.

Trzeba pamiętać, że w sytuacji stresowej łatwiej o popełnienie błędu, a w sytuacjach nagłych liczy się czas. Dlatego postuluje się, by produkty stosowane w stanach zagrażających życiu nie wymagały długiego przygotowania np. żmudnego rozpuszczania substancji czynnej w rozpuszczalniku. Najlepiej - o ile tylko pozwala na to trwałość substancji, by były one od razu gotowe do podania.

Ważne jest zadbanie o bezpieczeństwo dzieci i projektowanie opakowań, które jest trudno im otworzyć. Z drugiej strony trzeba wyśrodkować, aby bezpieczne dla dzieci opakowania nie były nie do otwarcia dla osób starszych bądź mających problemy ze sprawnością ruchową (parkinsonizm, choroba reumatyczna, chorzy po udarach).

Z kolei lekarze i farmaceuci powinni upewnić się, czy chory zrozumiał jak ma przyjmować lek. Niezbędne jest przygotowanie pacjentom instrukcji podawania leków na kartce, szczególnie, gdy preparatów do wzięcia o różnych porach dnia, przed-, w trakcie czy po posiłku jest kilka. Pomocą mogą służyć różne rodzaje kart przypominających o zażyciu leków, list, w których jest do zaznaczenia odpowiedni kwadracik (tzw. *checklist*).

Ułatwieniem jest zamieszczanie rysunków czy fotografii, w jaki sposób stosować bądź przygotowywać produkt. Szczególnie klarowny powinien być przekaz w przypadku używania leku przez samego pacjenta, bez kontroli lekarza. Warto pamiętać o odpowiedniej wielkości czcionki, szczególnie, w przypadku leków stosowanych przez seniorów.

Wszystkie przytoczone powyżej okoliczności są znane, jednak obecnie, wobec zaliczenia niekorzystnych skutków błędów medycznych do niepożądanych działań leków trzeba na nie spojrzeć pod innym kątem. Pierwsza sprawa to podział błędów. Szczęśliwie nie wszystkie błędy generują szkody u pacjentów - wówczas nie są one zaliczane do działań niepożądanych. Dlatego też nie trzeba ich zgłaszać jako pojedynczych przypadków działań niepożądanych. Część pomyłek zostaje rozpoznana, zanim się lek poda pacjentowi, należą one wówczas do błędów „potencjalnych”, które mogłyby wywołać działania niepożądane i na koniec są te, które taką szkodę przyniosły.

Podmioty odpowiedzialne mają obowiązek analizowania przypadków działań niepożądanych wynikających z błędów w odpowiednich częściach dokumentów poświęconych bezpieczeństwu poszczególnych leków - przede wszystkim w okresowych raportach o bezpieczeństwie oraz w planach zarządzania ryzykiem. W okresowym raporcie należy również omówić przypadki, gdy błąd w stosowaniu leku nie wywołał szkodliwych konsekwencji. Wiedza na ten temat przydatna jest przy ocenie profilu bezpieczeństwa leku (np. informacja, że pomyłkowe przyjęcie podwójnej maksymalnej dawki terapeutycznej nie wywołało niekorzystnych działań lub że lek przeciwskazany w ciąży przyjmowany był przez kobietę ciężarną bez niekorzystnego wpływu na płód, ponieważ ktoś przeoczył tę informację itd.).

Przypadki błędów traktowane są ze szczególną uwagą - chociażby dlatego by zapobiec popełnieniu takiej samej pomyłek drugi raz.

Znalazło to odzwierciedlenie w przepisach, nakazujących przekazywanie informacji o błędach. Artykuł 36 i ustawy Prawo farmaceutyczne mówi: *Prezes Urzędu przekazuje, drogą elektroniczną, do Europejskiej Agencji Leków, ministrowi do spraw zdrowia, Prezesowi Narodowego Funduszu Zdrowia, Naczelnej Radzie Lekarskiej, Naczelnej Radzie Aptekarskiej, Naczelnej Radzie Pielęgniarek i Położnych oraz Krajowej Radzie Diagnostów Laboratoryjnych informacje o działaniach niepożądanych produktów leczniczych, wynikających z błędu w stosowaniu tego produktu.*”

Błąd należy też odróżnić od świadomego zastosowania leku poza zalecanymi wskazaniami, czy świadomego stosowania leku w celach pozamedycznych.

Część pojęć jest niejednoznaczna i zależy od kontekstu, do jakiej kategorii zaliczymy daną reakcję np. świadome przedawkowanie leku w celach samobójczych zalicza się do zatrucia/przedawkowania, a nieświadome przekroczenie dawki do błędu. Kluczowe w tym kontekście jest niezamierzone/nieświadome zastosowanie nieprawidłowej dawki. To samo dotyczy nieprawidłowego stosowania leku – które gdy jest niezamierzone zalicza się do błędów.

Warto na koniec wspomnieć, że nie zawsze to, co zgłosi autor opisu przypadku jako błąd jest błędem. Szczególnie, gdy mamy do czynienia ze zgłoszeniami od pacjentów musimy z dużą uwagą analizować stwierdzenia o popełnieniu przez lekarza błędu. Taka kwalifikacja reakcji może wynikać z braku wiedzy pacjenta lub jego przeświadczenia, że wystąpienie reakcji niepożądanej może być jedynie wynikiem popełnienia błędu.

Przypomnijmy, że błędy rozpatrywane są w kontekście przyczyn wystąpienia niepożądanych działań leków od niedawna - w Polsce od listopada 2013 r. Brak jest w ustawie prawo Farmaceutyczne i w Dyrektywie 84/2010 definicji błędu w stosowaniu leku. Wy tłumaczenie, co rozumiemy pod tym pojęciem możemy znaleźć w wytycznych *Good Pharmacovigilance Practices*. W opracowaniu jest obecnie moduł tych wytycznych poświęcony błędom.

Piśmiennictwo:

1. Medication Errors: An Overview for Clinicians Wittich, Christofer M. et. Al. Mayo Clinic Proceedings, Volume 89, Issue 8, 1116-1125.
2. Creaction of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. Council of Europe Expert Group on Safe Medication Practices (2006).
3. <http://www.ismp.org/tools/FMEA.asp>.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii - wprowadzone zmiany i ich konsekwencje

Pharmacovigilance – changes to the system and their consequences

Agata Maciejczyk, Monika Trojan

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zmiany legislacyjne

Streszenie

W artykule zaprezentowano zmiany dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które zostały w Polsce wprowadzone w 2013 roku. Opisano ich znaczenie i wpływ na funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po zmianach.

Key words: pharmacovigilance, legislation changes

Summary

In this article pharmacovigilance system changes are presented. In Poland they were introduced in 2013. There is a characterization of their role and impact on pharmacovigilance described.

Od wejścia w życie w naszym kraju nowych przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii upłynął pod rok - patrząc na ustawę Prawo farmaceutyczne, a ponad półtora roku od wprowadzenie przepisów Dyrektywy 84/2010/WE. Jest to zbyt mało czasu by wyciągać wiążące wnioski - zwłaszcza gdy przypomnimy sobie, że są to pierwsze tak duże zmiany od lat 60-tych, więc perspektywa czasowa jest nieporównywalna. Można jednak doszukiwać się już pewnych tendencji.

Zmiana fundamentalna to rozszerzenie definicji działania niepożądanego na sytuacje związane z nieprawidłowym stosowaniem leku, w tym na skutki błędu w podaniu leku.

Przypomnijmy, że definicja obejmuje teraz każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego związane ze stosowaniem:

- zgodnym z zaaprobowanymi wskazaniami,
- poza zaaprobowanymi wskazaniami (*off-label use*),
- w celach pozamedycznych,
- wynikającym z nadużywania leku,
- wynikającym z przedawkowaniem leku, w tym zatruciem,
- wynikającym z popełnienia błędu,
- wynikającym z narażenia zawodowego.

Jedyny warunek to dobra jakość produktu leczniczego. Tym samym przy poszerzeniu katalogu typów

zgłoszeń należało spodziewać się ich napływu. Z polskiej perspektywy jeszcze tego nie widać. Nie zaczęły np. napływać opisy przypadków z ośrodków zatruc.

Na błędy w podaniu leku wskazują przede wszystkim pacjenci i w zdecydowanej większości zgłoszeń są to przypadki dyskusyjne, choć jednoznacznie negatywnie oceniane przez chorych.

Zmiany w prawie miały doprowadzić do polepszenia jakości zgłoszeń, eliminowania opisów zbyt skąpych do oceny. Opisy przypadków z większości źródeł są tak samo niepełne jak dawniej, tyle, że jest ich dużo więcej. Dotyczy to zgłoszeń z monitorowania spontanicznego, od podmiotów odpowiedzialnych, z piśmiennictwa fachowego. Zdefiniowany przez prawo zakres minimum danych koniecznych do przekazania opisu nie uległ zmianie; trudno się temu dziwić.

Novum stanowią zgłoszenia od pacjentów – są one nowe z prawnego punktu widzenia, choć od dawna mieliśmy z nimi do czynienia. Przed wprowadzeniem nowych przepisów przypadki, które nie zostały potwierdzone medycznie, były nieważne z prawnego punktu widzenia, ale były w Urzędzie oceniane.

Wyjątek pod kątem pełniejszej zawartości danych stanowią - tak jak można było przewidzieć- zgłoszenia z badań porejstracyjnych. Są one przeważnie lepszej jakości i łatwiejsze do uzupełnienia w porównaniu ze zgłoszeniami z innych źródeł.

Pozostała więc ta sama bolączka systemu - niezmien-

nie duża liczba zgłoszeń niepełnych (utrudniających lub uniemożliwiających ocenę) przy znaczącym wzroście ich liczby. Wzrost ten wynika z wprowadzenia nowych wymogów przekazywania przypadków reakcji nie ciężkich oraz zgłoszeń ciężkich z krajów trzecich bez ich ograniczenia do przypadków niespodziewanych. Można ze smutkiem skonstatować, że jedno z głównych problemów przy analizie danych źródłowych uległy pogłębieniu.

Liczba raportów napływających do Urzędu Rejestracji z terenu Polski



Ryc. 1. Liczba raportów z terenu Polski z rozbiorem na lata i rodzaj zgłoszenia.

Poniżej przedstawiamy ilustrację graficzną liczby zgłaszanych działań niepożądanych z terenu Polski.

Drugą zasadniczą wadą zgłoszeń, szczególnie tych z monitorowania spontanicznego, jest zaniechanie przez fachowych pracowników opieki zdrowotnej zgłaszania przypadków, które nie dają się racjonalnie wytłumaczyć mechanizmem działania leku. Dotyczy to nie tylko naszego kraju, ale jest zjawiskiem notowanym wszędzie, ponieważ wszędzie obawa przed ośmieszeniem czy posądzeniem o brak fachowości jest głównym powodem wstrzymującym przez wysłaniem opisu takiego przypadku. Ten problem nie zostanie załatwiony przy pomocy nowych przepisów. Odpowiednie narzędzia prawne mogą jednak ułatwić tworzenie i wspieranie ośrodków zbierających w sposób aktywny nowe informacje, korzystając m.in. z baz danych różnego rodzaju np. baz szpitalnych, tworzonych przez towarzystwa ubezpieczeniowe itd.

Nowo-starym rozwiązaniem jest objęcie szczególnym monitorowaniem wybranych leków. Głównie dotyczy to leków z nową substancją czynną, (substancje, których nie było w produktach 1 stycznia 2011 – zgodnie z art. 23 Rozporządzenia Nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004

roku ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków) produktów biologicznych i biopodobnych oraz tych, co do których wykryto niepokojące informacje i na przykład zlecono wykonanie dodatkowych badań. Wykaz/lista leków objętych dodatkowym monitorowaniem publikowana jest na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków. Rozwiązanie nie jest w pełni nowe - ponieważ w taki sposób zaczęto zbierać przed laty informacje w Wielkiej Brytanii. Tak jak obecnie druki leków intensywnie monitorowanych miały ten sam symbol odwróconego czarnego trójkąta i wyjaśnienie celu zbierania o nich informacji w sposób szczególnie wnikliwy. Metoda ta okazała się skuteczna i dzięki niej wykryto wiele, dotychczas nieznanych działań niepożądanych. Tyle, że corocznie typowano kilka czy kilkanaście takich leków. Obecna lista zawiera ich już ponad dwieście. Trudno wyrokować, czy duża liczba leków „pod lupą” przyczyni się do większej skuteczności metody, czy wręcz przeciwnie. W związku z długim procesem przygotowywania druków informacyjnych, w tym ulotek dla pacjenta, w aptekach znajdują się obecnie leki z drukami bez informacji o monitorowaniu niepożądanych działań leków, w tym monitorowaniu dodatkowym oraz tylko częściowo leki z nowymi drukami. Nie wiadomo zatem, czy sama idea intensywnego monitorowania została uznana przez polskich lekarzy i pacjentów za trafną, ponieważ nie widać, by w większej mierze napływały informacje od „lekach z czarnym trójkątem”. Liczymy, że wynika to z braku skuteczności z dotarciem z tą informacją, a nie z negowaniem samego pomysłu i zgłaszanie niepożądanych działań dla tej grupy leków ulegnie z czasem intensyfikacji.

Duże nadzieje na wzmocnienie systemu wiąże się z badaniami porejestracyjnymi - dotyczącymi bezpieczeństwa lub skuteczności.

Badania dotyczące bezpieczeństwa prowadzone są od dawna, są dobrze zdefiniowane, opisana jest metodologia ich projektowania i prowadzenia. W nowym prawie znalazło się sporo zapisów na ich temat, opracowano oddzielny moduł wytycznych europejskich, wcześniej stworzono sieć ENCePP (The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance), w ramach działalności ENCePP powstały wytyczne dotyczące aspektów metodologicznych prowadzenia badań porejestracyjnych, kwestii etycznych i inne (*ENCePP Guide for Metho-*

dological Standards in Pharmacoepidemiology, Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices, ENCePP Checklist for Study Protocols). Opisano, kiedy takie badania będą prowadzone, kto i jak będzie je oceniał.

Zdefiniowano, że wszelkie badania dotyczące dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego prowadzone w celu zidentyfikowania, opisanego lub ilościowego określenia ryzyka, potwierdzenia profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego lub pomiaru skuteczności środków zarządzania ryzykiem to badania dotyczące bezpieczeństwa.

Przewidziano, że można zalecić ich prowadzenie, jako warunek wydania pozwolenia lub mogą być zlecone przez agencję rejestracyjną w uzasadnionym okolicznościami czasie po rejestracji produktu, mogą być także prowadzone przez podmiot z własnej inicjatywy.

Ocenę protokołów tych badań (ich wartości merytorycznej) powierzono Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) – gdy jest to badanie międzynarodowe lub agencji narodowej - gdy realizowane jest tylko w jednym kraju.

Zdecydowanie większą zagadkę i nowość przynoszą badania porejestracyjne dotyczące skuteczności.

Ich prowadzenie przewidział ustawodawca w przypadku, gdy pojawiły się wątpliwości odnoszące się do niektórych aspektów skuteczności tego produktu leczniczego, które można wyjaśnić dopiero po wprowadzeniu go do obrotu.

Realizacja projektów tych badań ma się odbywać na podstawie właściwych aktów ogłoszonych przez Komisję Europejską.

Opublikowane Rozporządzenie Komisji Europejskiej nr 357/2014 definiuje okoliczności, gdy celowe jest prowadzenie takich badań. Są to:

- konieczność potwierdzenia danych uzyskanych w badaniach przedrejestracyjnych (np. opartych na zastępczych punktach końcowych),
- częste stosowanie produktu w połączeniu z innymi produktami (w badaniach przedrejestracyjnych ekstrapolacja danych, które wymagają potwierdzenia),
- uzupełnienie danych o specyficznych subpopulacjach,
- gdy konieczna jest długa obserwacja w celu potwierdzenia skuteczności leku (np. innowacyjne

terapię modyfikującą przebieg choroby- czy następuje zmniejszenie skuteczności leku w czasie),

- konieczna jest obserwacja w rzeczywistych warunkach stosowania np. w przypadku szczepionek,
- nastąpiła znaczna zmiana w standardach opieki- diagnozowanie, leczenie, profilaktyka - konieczna ponowna ocena wartości leku,
- pozyskano nowe dane naukowe podważające prawidłowość przeprowadzonej w czasie rejestracji oceny.

W przepisach nie podano trybu prowadzenia tych badań ani nie opublikowano wytycznych opisujących zalecaną metodologię, którą należałoby zastosować do ich zaprojektowania, realizacji i oceny. Nie przewidziano, by wytyczne europejskie *Good Pharmacovigilance Practices - GVP* zawierały rozdział/moduł poświęcony temu zagadnieniu. Możemy jedynie się domyślać, że badania te będą raczej podlegały zasadom prowadzenia badań klinicznych niż typowych badań epidemiologicznych.

Pewnej zmianie uległy wymagania w odniesieniu do dokumentów zbiorczych, oceniających bezpieczeństwo konkretnego produktu - w tym przede wszystkim: okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (*PSUR- Periodic Safety Update Report*) oraz plan zarządzania ryzykiem (*RMP - Risk Management Plan*).

Obecnie postawiono na RMP jako kluczowy dokument, nakierowany na przyszłe działania.

Celem opracowania jest opis znanych i nieznanych zagadnień dotyczących profilu bezpieczeństwa konkretnego leku, zaplanowanie, jak będą zbierane dalsze informacje.

Zawiera ono opis narzędzi, które zostały wdrożone w celu zapobieżenia lub ograniczenia ryzyka razem z oceną skuteczności działań, dane przedkliniczne, kliniczne i z okresu po rejestracji leku.

Ze względu na różnice we wskazaniach i populacjach, dla których lek jest przeznaczony działania mogą być specyficzne dla niektórych regionów, jednak zawsze część elementów wspólnych.

Dla wniosków składanych po 21 lipca 2012 r. RMP trzeba przedstawiać dla każdego produktu z wyjątkiem tradycyjnych produktów roślinnych i homeopatycznych produktów tzw. „bez wskazań”.

Dla produktów zarejestrowanych przed 21 lipca 2012 r. nie ma obowiązku przygotowywania RMP (o ile nie został on wcześniej nałożony) – art. 104 a Dyrektywy i art. 12 Ustawy z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw.

Właściwe władze mogą nałożyć obowiązek przygotowania RMP w uzasadnionych przypadkach.

Jeżeli podczas rejestracji nałożone warunki to odzwierciedlone w RMP.

Zawartość dokumentu opisana została w Rozporządzeniu Wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012 z 19 czerwca 2012 r. oraz wytycznych GVP. Uprzednio, dokument ten wymagany był tylko dla niektórych, nowych leków.

Oczywistą konsekwencją tych zmian jest obowiązek przygotowywania planów zarządzania ryzykiem dla prawie wszystkich rejestrowanych dokumentów, a także ich aktualizacji w miarę napływu nowych istotnych danych. Zapowiedź, że wprowadzone zmiany prawne zmniejszą obciążenie pracą w odniesieniu do tego zagadnienia jest nie do obronienia. Podmioty opracowują i składają RMP w dokumentacji rejestracyjnej, a agencje (w tym polski Urząd Rejestracji) je oceniają. Swoją rangę traci w jakiejś mierze PSUR – dokument podsumowujący profil bezpieczeństwa leku, zawierający ocenę całościową korzyści do ryzyka swoistą dla każdego wskazania i każdej populacji i informacje z doświadczeń po dopuszczeniu produktu do obrotu.

Tak jak RMP, jest to dokument o charakterze globalnym. Obejmuje naukową ocenę dostępnych danych o niepożądanych działaniach produktu/ów i ma usystematyzowaną strukturę.

Jego format określiły przepisy Rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) nr 520/2012 z dnia 19 czerwca 2012 r. *Novum* stanowi ocena tych dokumentów, który ma wyeliminować proces powielania pracy przez poszczególne agencje. Dodatkowo dla części leków nie ma już obowiązku przygotowywania PSUR. Dotyczy to leków odtwórczych/generyków, o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, tradycyjnych roślinnych, homeopatycznych bez wskazań, surowców, mieszanek roślinnych nierozdrobnionych, kopaliny, produktów farmakopealnych, recepturowych. Tutaj widoczne jest odciążenie podmiotów i agencji. Liczba tych dokumentów w istotny sposób zmalała.

Natomiast na potrzeby rerejestracji, z którą do tej pory kojarzony był PSUR, jako jeden z wymaganych w tym procesie dokumentów zastąpił inny dokument - *Addendum to the Clinical Overview*.

Zawartość uzupełnienia do przeglądu klinicznego określają wytyczne do rerejestracji i jest to *de facto* PSUR, którego format jest zgodny z poprzednimi przepisami.

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Renewal/CMDh_004_2005_Rev.9_cl.pdf.

Jednym z założeń nowych przepisów jest większa dostępność do informacji i ich jawność. Ma temu służyć strona internetowa. W przepisach zdefiniowano minimum informacji, jakie powinny się znaleźć zarówno na stronach poszczególnych agencji rejestracyjnych jak na stronie Europejskiej Agencji Leków. Bardzo istotnym przepisem jest wymóg publikacji wyników wszystkich prowadzonych badań, także tych, które nie przyniosły oczekiwanych rezultatów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leku. Czy faktycznie wymóg ten będzie respektowany przekonamy się dopiero po kilkuletniej obserwacji.

Urząd Rejestracji zgodnie z narzuconymi przepisami opracował stronę internetową poświęconą bezpieczeństwu farmakoterapii i będzie ją nadal uzupełniał i aktualizował. Zamieszczenie na tej stronie podstawowych informacji dla pacjenta i wytycznych jak je zgłaszać stanowi jedną z opcji pozyskiwania wiedzy na ten temat. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że większość pacjentów czerpie wiedzę o lekach z Internetu, w tym z forów grup pacjentów czy mediów społecznościowych.

Mają one zdecydowanie większy wpływ od oficjalnych stron internetowych oficjalnych instytucji. Zjawisko to jest charakterystyczne dla wszystkich krajów, nie tylko dla Polski.

Dla Urzędu własna strona internetowa stanowi pomoc, ponieważ można do niej odesłać pacjentów, którzy chcą zgłosić działanie niepożądane a chcieliby najpierw pozyskać więcej danych.

Jedną z najbardziej widocznych konsekwencji jest wzrastająca liczba pacjentów przekazujących informacje o reakcjach polekowych, jakich doświadczyli. Opisy przypadków nadsyłane są przede wszystkim drogą mailową, a w znacznie mniejszej części w postaci tradycyjnych listów. Najwięcej jest telefonów od chorych, którzy przeczytali na ulotce przyłękowej informacje o możliwości zgłoszenia działań niepożądanych do Urzędu. W ciągu każdego dnia odbieranych jest kilkadziesiąt telefonów. Intencją dzwoniących jest nie tyle podzielenie się własnymi obserwacjami o skutkach działania leku, co zasięgnięcie porady medycznej. W rozmowie tłumaczy się dzwoniącym, że nie sposób leczyć kogoś na odległość i przekonuje o zasadności zwrócenia się po pomoc do lekarza prowadzącego. Trzeba zakładać stały wzrost liczby telefonów- w miarę docierania do ludzi informacji

o możliwości bezpośredniego zgłaszania reakcji niepożądanych - bez konieczności potwierdzenia medycznego. Już teraz telefony stanowią poważne obciążenie nie tylko jako dodatkowa praca, ale też jako obciążenie psychiczne osób odbierających telefony, które wysłuchują historii pacjentów, niejednokrotnie związanych z autentycznym nieszczęściem czy cierpieniem. Bagaż stanowią także rozmowy z osobami agresywnymi, pełnymi pretensji i upatrującymi złą wolę czy nieuczciwość instytucji dopuszczającej leki do obrotu czy pracowników opieki zdrowotnej sprawujących opiekę nad danym chorym. Widać, jak wiele jest jeszcze na tym polu do zrobienia.

Dotyczy to przede wszystkim konieczności dotarcia z informacją, że każdy lek w niektórych okoliczności i dla niektórych pacjentów może stanowić zagrożenie. Cały czas fakt ten nie dociera do świadomości większości pacjentów. Edukacja chorych jest jednym z najważniejszych czynników, które mogą przynieść wymierną korzyść w postaci zwiększenia skuteczności systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii czyli w przełożeniu na praktykę pozyskiwania wartościowych danych o zagrożeniach jakie wiąże się ze stosowaniem leków. Tego problemu nie rozwiążą same przepisy.

O konsekwencjach zmian trudno pisać nie tylko ze względu na krótki czas od ich wprowadzenia, ale także ze względu na to, że nie wszystkie narzędzia mające służyć realizacji zadań zostały w stu procentach przygotowane. Europejska baza danych gromadząca wszystkie opisy przypadków nie osiągnęła jeszcze pełnej funkcjonalności, brak jeszcze repozytorium okresowych raportów o bezpieczeństwie (choć 26 stycznia rozpoczął się pilotaż funkcjonowania tego projektu), nie opracowano wszystkich modułów wytycznych *Good Pharmacovigilance Practices*. Dopiero niedawno rozpoczął się pilotaż wspólnej oceny PSUR itd. Jednak już w tej chwili można zdefiniować obszary, które będą sprawiać największe trudności. Do najtrudniejszych należy identyfikacja sygnałów (nieznanych dotąd działań niepożądanych związanych ze stosowaniem konkretnego leku) oraz analiza zgłoszeń od pacjentów.

Piśmiennictwo: u Auterek.