

Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie

Anna Wiela-Hojeńska, Ewa Jaźwińska-Tarnawska

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Adres do korespondencji: Anna Wiela-Hojeńska, Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, ul. Bujwida 44, 50-325 Wrocław, tel. 071 328 61 70, e-mail: wiela@lek.am.wroc.pl

Od dawna zajmowano się zagadnieniami skuteczności i bezpieczeństwa stosowania substancji leczniczych, ale dopiero tragiczne zdarzenie, które miało miejsce 29 stycznia 1848 r., związane ze śmiercią 15-letniej Hannah Greener podczas zabiegu chirurgicznego usunięcia wrosniętego u nogi paznokcia z wykorzystaniem wprowadzonego rok wcześniej do praktyki klinicznej chloroformu nie powodującego tak silnych nudności i wymiotów, jak używany wcześniej eter, zwróciło uwagę zarówno lekarzy, jak i opinii publicznej na konieczność utworzenia systemu gromadzenia spontanicznych doniesień o niepożądanych działaniach leków (n.d.l.) [1]. Zmiany dokonywały się powoli.

16 grudnia 1961 r. William McBride z Australii opublikował w dzienniku „The Lancet” pracę opisującą zwiększenie częstości występowania niedorozwoju kończyn dolnych u noworodków kobiet zażywających w czasie ciąży talidomid. Było to cztery lata po wprowadzeniu leku na rynek. Od 1956 r. zalecano kobietom w ciąży dostępny bez recepty jego preparat – Kontergan, jako lek ułatwiający zasypianie i łagodzący poranne wymioty. Do czasu wycofania leku z obrotu zaobserwowano w Niemczech 10 000 ciężkich wad rozwojowych u płodów i 5 000 zgonów dzieci. W Anglii stwierdzono 600 takich przypadków, wśród których było 200 zgonów. Niestety dopiero *ex post* wykazano w preparacie talidomidu dwie stereoizomeryczne formy, z których jedna jest teratogenna i nieczynna farmakologicznie, a druga, odwrotnie – czynna farmakologicznie i nieteratogenna [2, 3, 4].

Stopniowo zaczęto podejmować na świecie różne działania dotyczące monitorowania powikłań polekowych, które zmieniały się dynamicznie w ciągu lat, z zachowaniem pewnych odmienności

International and national systems of adverse drug reactions monitoring – their identifying and reporting

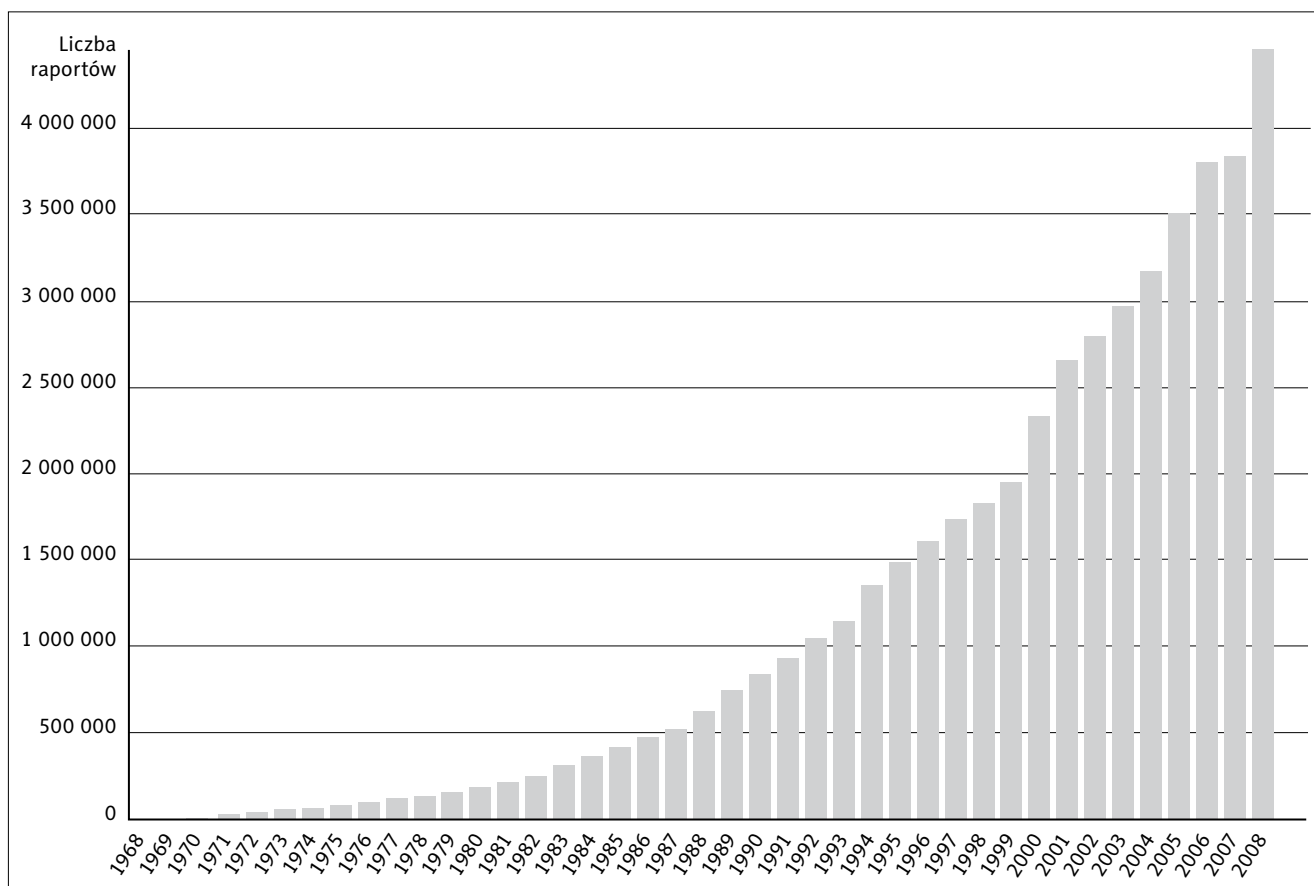
Adverse drug reactions (ADRs) are the great problem of the contemporary therapy. All medicines have the potential to cause ADRs, which are responsible for the admission to hospitals in as much as 2–6% of all cases. Furthermore, they may complicate hospital patient stay in 10–20% of patients, and therefore increase the cost of patient care. Moreover, ADRs may be responsible for deaths. It is the reason why the pharmacovigilance is such important. World Health Organization (WHO) promotes global drug safety through its International Drug Monitoring Programme, which began in the 1960s. The countries which are the Member States and WHO work together to identify possible relationships between the use of a drugs and adverse effects. Nearly 110 countries now have national systems to report ADRs. The adverse drug reactions database in Uppsala currently contains over three million reports of adverse drug reactions.

Keywords: adverse drug reaction, pharmacovigilance, monitoring system.

© Farm Pol, 2009, 65(10): 725-732

charakterystycznych dla obszarów poszczególnych państw.

Niepożądane działania leków są istotną przyczyną występowania chorób jatrogennych, zwiększonej chorobowości, śmiertelności i nakładów finansowych na opiekę zdrowotną. W przeprowadzonej w USA meta analizie, obejmującej 39 badań z lat 1966–1996, roczna częstotliwość występowania ciężkich n.d.l. u chorych przebywających na oddziałach szpitalnych (definiowanych jako konieczność hospitalizacji, zagrożenie życia, śmierć) wynosiła 6,7%. Według źródeł australijskich, n.d.l. są przyczyną hospitalizacji



Rycina 1. Przyrost liczby raportów spontanicznych, dotyczących niepożądanych działań leków, w bazie WHO w latach 1968–2008 (www.who-umc.org)

2,4–3,6%, a nawet do 10% pacjentów. W Wielkiej Brytanii 6,5% pobytów szpitalnych jest spowodowanych powikłaniami polekowymi. Niepożądane działania leków są najczęściej obserwowane u osób powyżej 45 roku życia (szczególnie powyżej 80 r.ż.), u dzieci w wieku 1–4 lat oraz w przeważającej liczbie u kobiet

w porównaniu do mężczyzn. Koszty terapii n.d.l. szacuje się przeciętnie na 5–9% kosztów szpitalnych [5, 6].

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*) stanowi istotny element funkcjonowania systemów opieki zdrowotnej. Polega on przede wszystkim na monitorowaniu niepożądanych działań leków i identyfikacji nowych powikłań terapii, interakcji lekowych i wykrywaniu zmian w częstości ich występowania. Ponadto obejmuje również określanie czynników ryzyka oraz prawdopodobieństwa ich zaobserwowania, okresową kontrolę zagrożeń i korzyści wynikających ze stosowania danego leku, przekazywanie nowych informacji pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentom [7, 8]. Aktywności te mają prowadzić do identyfikacji

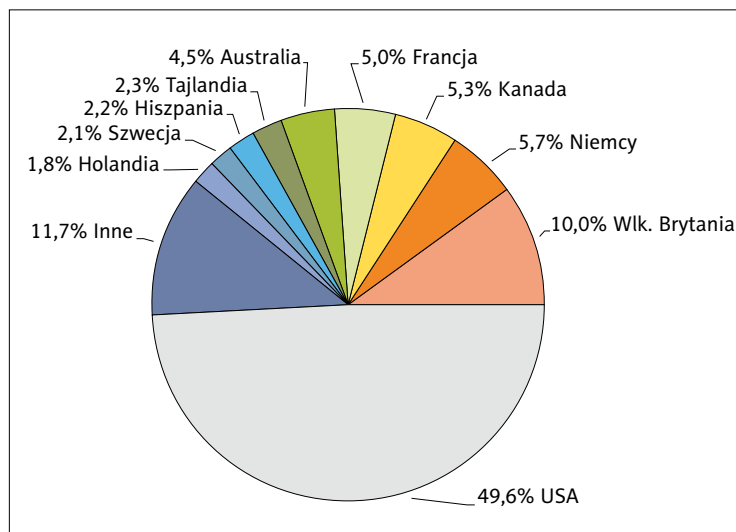
profilu niepożądanych działań określonego produktu leczniczego (profilu bezpieczeństwa), a co za tym idzie, poprzez przeprowadzenie w odpowiednim czasie celowanych badań kontrolnych (np. ocenę czynności nerek w czasie leczenia) zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań polekowych [5, 7].

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) uczestniczy aktywnie w działaniach na rzecz poprawy bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego i jest odpowiedzialna w skali światowej za monitorowanie działań niepożądanych. To jej zawdzięcza się sprecyzowanie ponad 30 lat temu, obowiązującej do dzisiaj definicji niepożądanego działania leku [9]. W 1968 r. objęła ona swoim patronatem Światowy System Monitorowania Niepożądanych Działań Leków. Od tego czasu zaczęły działać Międzynarodowy Program Monitorowania Leków. Już od 40 lat każdego roku przystępują do niego nowe państwa członkowskie. W 1968 r., jako pierwsze inicjatywę podjęły: Wielka Brytania, Irlandia, Australia, Nowa Zelandia, Szwecja, Holandia, Dania, Niemcy, Czechosłowacja, Kanada i Stany Zjednoczone Ameryki. Polska rozpoczęła swój oficjalny udział w programie w 1972 r. Do maja 2009 r. do międzynarodowego programu zbierania informacji o n.d.l. przyłączyły się 94 kraje, jako pełnoprawni członkowie [10]. Ponadto wiele państw jest „warunkowo

Niepożądane działania leków są istotną przyczyną występowania chorób jatrogennych, zwiększonej chorobowości, śmiertelności i nakładów finansowych na opiekę zdrowotną. W przeprowadzonej w USA metaanalizie, obejmującej 39 badań z lat 1966–1996, roczna częstotliwość występowania ciężkich n.d.l. u chorych przebywających na oddziałach szpitalnych (definiowanych jako konieczność hospitalizacji, zagrożenie życia, śmierć) wynosiła 6,7%.

zrzeszonymi członkami”, oczekującymi na pozytywne rozpatrzenie wniosków i przyjęcie do programu. W krajach tych są podejmowane wszelkie działania, aby istniejącą tam formę zbierania doniesień zbliżyć do norm i standardów systemu WHO [11]. Początkowo, główna siedziba ośrodka koordynującego i nadzorującego znajdowała się w Aleksandrii, w 1970 r. została ona przeniesiona do Genewy. Od 1978 r. baza danych, stworzona przez WHO, dotycząca działań niepożądanych całej populacji światowej mieści się w Uppsali w Szwecji. Znajdujący się tam Międzynarodowy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy WHO (*WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring* lub *Uppsala Monitoring Centre – UMC*), jako niezależna, nadrzędna jednostka, zajmuje się przede wszystkim gromadzeniem danych dotyczących niepożądanych reakcji polekowych, a w razie potrzeby przygotowaniem i rozpowszechnianiem odpowiednich ostrzeżeń. Podejmuje on ponadto wielokierunkowe działania mające na celu usprawnienie funkcjonującego systemu i koordynację prac poszczególnych ośrodków narodowych. Opracowuje także standardy służące do identyfikacji sygnałów zagrożeń oraz zapewnia pomoc naukową w rozwiązywaniu problemów związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii. Jednym z zakładanych celów, dla których w 1968 r. powstał Międzynarodowy Program Monitorowania Leków (*WHO Programme for International Drug Monitoring*), było stworzenie systemu współpracujących ze sobą ośrodków narodowych i, co się z tym wiąże, sprawnie przekazywanej między nimi informacji. Centrum UMC zwraca szczególną uwagę na propagowanie i zachęcanie przez ośrodki krajowe środowisk medycznych do czynnego uczestniczenia w programie. Tylko od odpowiedniej liczby zgłaszanych przypadków będzie zależeć, czy program właściwie spełni swoje zadanie, kontrolując bezpieczeństwo stosowanych na świecie produktów leczniczych [8, 12, 13].

Raporty przekazywane do bazy głównej (od 2001 r. Vigibase) pochodzą zarówno ze spontanicznego monitorowania, jak i raportów składanych przez przemysł farmaceutyczny. Centralny ośrodek dysponuje ogromną bazą danych, do której napływa rocznie z całego świata wiele doniesień o niepożądanych działaniach leków. Ich liczba w ostatnich latach zwiększyła się, z 24 500 w 1991 r. do ponad 3 700 000 obecnie (**rycina 1**). Otrzymuje on ponadto każdego roku około 200 000 raportów o ciężkich powikłaniach farmakoterapii. Udział poszczególnych państw w dostarczaniu raportów spontanicznych nie jest jednolity (**rycina 2**) [10]. Należy sobie uświadomić, że liczba państw istotnie zaangażowanych w tę inicjatywę jest stale ograniczona do tych najbardziej rozwiniętych, takich jak: Stany Zjednoczone Ameryki Północnej, Kanada, Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Francja, Australia, Holandia. Dostarczane informacje



Rycina 2. Procentowy udział poszczególnych państw w raportowaniu spontanicznym niepożądanych działań leków (www.who-umc.org)

odzwierciedlają zatem przede wszystkim obraz n.d.l. występujących w społeczeństwach o wysokim standardzie życia, z dobrze działającym systemem opieki zdrowotnej. Dane pochodzące z krajów ubogich lub rozwijających się, gdzie poszczególne populacje żyją w odmiennych warunkach, są wciąż stosunkowo niewielkie. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań farmakoterapii wśród ich mieszkańców są często odmienne, w tym również uwarunkowania genetyczne, różne są praktykowane tam metody terapeutyczne i dlatego odpowiedź ich organizmów na stosowane produkty lecznicze może być zróżnicowana. Różnica wielkości między liczbą dostarczanych raportów jest dosyć znaczna. W 2000 r. światowa baza danych WHO zawierała 549 149 doniesień, z czego tylko 14 463 pochodziło z krajów rozwijających się, co stanowi około 2,6% [14].

W ramach WHO działa organizacja o nazwie Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (*Council for International Organizations of Medicinal Sciences – CIOMS*), której członkowie opracowali dokumenty pozwalające na światową standaryzację zgłaszanych informacji dotyczących n.d.l. (formularz do zgłaszania ciężkich działań niepożądanych z badań klinicznych i z codziennej praktyki lekarskiej), okresowych raportów o bezpieczeństwie i referencyjnej informacji o bezpieczeństwie (*Company Core Safety Information – CCSI*) (przygotowywanej przez firmę farmaceutyczną) [5,8].

Jako pierwsza wprowadziła jednolite procedury dopuszczania produktów leczniczych do obrotu Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food*

Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) uczestniczy aktywnie w działaniach na rzecz poprawy bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego i jest odpowiedzialna w skali światowej za monitorowanie działań niepożądanych. To jej zawdzięcza się sprecyzowanie ponad 30 lat temu, obowiązującej do dzisiaj definicji niepożądanego działania leku.

- POUFNE -

DONIESIENIE O PODEJRZENIU NIEPOŻĄDANEGO DZIAŁANIA LEKU

Nazwa: _____ data urodzenia/leku: _____ plac: C: A: _____

OPIS OBJAWÓW NIEPOŻĄDANYCH: _____

Wzrost: _____
 Ciężar ciała: _____
 Ciężar ciała: _____
 Ciężar ciała: _____
 Ciężar ciała: _____
 Ciężar ciała: _____

Leczenie szpitalne Leczenie ambulatoryjne

Nazwa leku	Data wystąpienia objawów	Stopień ciężkości	Data zakończenia leczenia	Przebieg choroby

INFORMACJE DODATKOWE: _____

DANE OSOBY ZGŁASZAJĄCEJ: _____

Imię i nazwisko: _____ adres: _____
 ul.: _____ miasto: _____ data i podpis: _____

Należy wypełnić formularz tylko w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych u ludzi stosujących leki.

Rycina 3. Żółta karta

and Drug Administration – FDA), która rozpoczęła swoją działalność w 1927 r. Obecnie odpowiada ona za ochronę zdrowia publicznego przez zapewnianie bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi, produktów weterynaryjnych, biologicznych, wyrobów medycznych, żywności, kosmetyków oraz produktów emitujących promieniowanie. W celu zwiększenia kontroli nad bezpieczeństwem farmakoterapii powstał w 2005 r. specjalny komitet oceniający bezpieczeństwo leków – *Drug Safety Oversight Board (DSOB)*. Zajmuje się on m.in. opiniowaniem i zatwierdzaniem formy i treści materiałów, komunikatów przekazywanych pracownikom służby zdrowia i pacjentom. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej za raportowanie niepożądanych działań produktów leczniczych są odpowiedzialni lekarze i farmaceuci. Nadsyłane zgłoszenia pochodzą także od producentów leków. W odróżnieniu od innych krajów, podobnie jak w Kanadzie, mogą to robić również sami pacjenci. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w Holandii stwierdzono wcześniejsze, o ponad pół roku, zgłaszanie nieznanymi powikłań przez pacjentów, w porównaniu z lekarzami [15].

Kraje Unii Europejskiej przez wiele lat miały własne, niezależne zasady rejestracji i dopuszczania do obrotu produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa ich stosowania. W 1964 r. powołano w Europie specjalny system monitorowania niepożądanych działań leków, opierający się na dobrowolnym zbieraniu przez lekarzy spontanicznych doniesień o powikłaniach w formie tzw. „żółtej karty” (*yellow card*) (rycina 3). Obejmował on indywidualne, poczynione podczas pracy, niepokojące spostrzeżenia związane ze stosowaniem produktów leczniczych. Krajami, które czynnie podjęły tę inicjatywę były: Wielka Brytania, Szwecja, Holandia, Niemcy.

Dopiero powołanie w 1995 r. Europejskiej Agencji ds. Rejestracji Leków (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Product – EMEA*) z siedzibą w Londynie, ujedyniło ten system. W maju 2004 r. zmieniła ona nazwę na *European Medicines Agency*, ale używany akronim pozostał ten sam. Agencja odpowiada za dopuszczanie do obrotu i nadzór nad produktami leczniczymi stosowanymi u ludzi oraz produktami weterynaryjnymi. Przy EMEA działa m.in. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*), dla którego ciałem doradczym z zakresu monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii jest grupa robocza *Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)*. *Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* zainicjował natomiast utworzenie systemu szybkiego powiadomienia o ciężkich działaniach niepożądanych u ludzi – *Rapid Alert System* [8].

Poprzez system *EudraVigilance*, wprowadzony przez EMEA w grudniu 2001 r., został stworzony europejski system monitorowania niepożądanych działań produktów leczniczych i oceny zgłoszeń. Obejmuje on także przechowywanie i analizę raportów o spodziewanych działaniach niepożądanych, raportów pochodzących z badań klinicznych (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions – SUSARs*) i okresowych raportów bezpieczeństwa (*Periodic Safety Update Report – PSUR*) [8, 16, 17].

Światowe systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmują obecnie dwa modele. W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, Danii, Finlandii, Norwegii, Portugalii, Austrii, Belgii jest jeden ośrodek narodowy (system scentralizowany). W Wielkiej Brytanii, Francji, Hiszpanii działają natomiast równoległe ośrodki regionalne i centralne (system zdecentralizowany) [8].

Prawną odpowiedzialność za monitorowanie bezpieczeństwa terapii w każdym kraju pełni odnośne władze. W Wielkiej Brytanii jest to *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* z Brytyjskim Komitetem ds. Bezpieczeństwa Leków, w USA jest to FDA, w Australii *Therapeutic Goods Administration*

(TGA), we Francji *L'Agence du Medicament*, w Japonii *Pharmaceutical and Food Safety Bureau* [18].

Dania jako przykład funkcjonowania zcentralizowanego systemu monitorowania niepożądanych działań leków w Europie

System monitorowania n.d.l. w Danii powstał w 1968 r. Jednostką odpowiedzialną za monitorowanie bezpieczeństwa terapii jest ośrodek narodowy *Danish Medicines Agency* (DKMA) z powołaną w 2003 r. Radą ds. Niepożądanych Działań Leków (*Council for ADR*), która ma głos doradczy. Zbieraniem raportów zajmuje się zespół (*Consumer Safety Division*) składający się z farmaceutów (2), techników farmacji (2), a analizą bezpieczeństwa raportów n.d.l. zespół 15-osobowy, w skład którego wchodzi farmaceuta, biolog, weterynarz. Działania niepożądane zgłaszane są obowiązkowo przez pracowników opieki zdrowotnej (lekarzy, lekarzy dentyków i weterynarzy, farmaceutów, personel medyczny, firmy farmaceutyczne) oraz bezpośrednio przez pacjentów drogą elektroniczną (formularz) i są wprowadzane do narodowej bazy danych o n.d.l., która połączona jest z systemem *EudraVigilance*, bazami danych innych krajów Unii Europejskiej oraz UMC [19].

Francja jako przykład funkcjonowania zdecentralizowanego systemu monitorowania niepożądanych działań leków w Europie

Ten system monitorowania n.d.l. powstał w 1979 r. i obecnie oparty jest na pracy 31 ośrodków regionalnych rozmieszczonych w szpitalach akademickich, których działalność koordynowana jest przez *L'Agence du Medicament de Securite Sanitarie des Produits de Sante – Afssaps*. Od 1984 r. istnieje wspólna krajowa baza n.d.l., dostępna i uzupełniana przez wszystkie ośrodki krajowe na podstawie napływających od pracowników opieki zdrowotnej raportów spontanicznych. Monitorowanie n.d.l. jest obowiązkiem zarówno lekarzy, jak i farmaceutów. Uzyskane raporty zachowywane są w elektronicznej, krajowej bazie n.d.l., przekazywane do *EudraVigilance*, baz danych innych krajów Unii Europejskiej oraz UMC [20].

Wybrane systemy monitorowania niepożądanych działań leków na świecie

Australia

W 1970 r., jako ciało doradcze dla *Therapeutic Goods Administration* (TGA) przy australijskim ministerstwie zdrowia w sprawach dotyczących bezpieczeństwa leków, powstał *ADR Advisory Committee* (ADRAC) z działem *ADR Advisory Unit*, zajmującym się zbieraniem n.d.l. z obszaru całego kraju. Od tego

czasu w Australii funkcjonuje centralny system zbierania n.d.l. Raportowanie n.d.l. jest obowiązkowe dla przemysłu farmaceutycznego (okresowe raporty bezpieczeństwa), ale dobrowolne dla pracowników opieki zdrowotnej. Źródłem zgłoszeń spontanicznych są najczęściej raporty napływające drogą elektroniczną lub pocztową (formularz *Blue Card*) od lekarzy, farmaceutów, jak również od pacjentów (za pośrednictwem pracownika medycznego). Uzyskane informacje wprowadzane są do narodowej bazy danych o n.d.l., ale nie funkcjonuje sformalizowana wymiana informacji pomiędzy placówkami zgłaszającymi raporty lub innymi krajami, za wyjątkiem bazy WHO w Uppsali (UMC) [7, 19].

Indie

Początki monitorowania działań niepożądanych sięgają 1982 r., gdy powstał program ich monitorowania ustanowiony przez *Drug Controller General of India* w 5 ośrodkach. Obecnie od 2004 r. monitorowanie bezpieczeństwa leków nadzoruje i koordynuje *National Pharmacovigilance Advisory Committee* (NPAC). W Indiach zbieraniem zgłoszeń n.d.l. zajmują się ośrodki strefowe, regionalne, terenowe, jak również centra strefowe (*Zonal Pharmacovigilance Center*) i regionalne (*Regional Pharmacovigilance Center*), znajdujące się głównie w szpitalach akademickich. Raporty mogą być przesyłane jedynie przez pracowników opieki medycznej (lekarzy, także dentyków, pielęgniarki, farmaceutów), zgłoszenia od pacjentów nie są analizowane. Zaleca się, aby były one przekazywane do najbliższego ośrodka zbierania i monitorowania n.d.l., skąd są przesyłane do ośrodka wyższej instancji, analizowane i transmitowane do bazy UMC [7, 21, 22].

Brazylia

W 2001 r. przy Ministerstwie Zdrowia powstał Narodowy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków (*Brazilian National Drug Monitoring Centre – NDMC*), jako część narodowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*National System of Pharmacovigilance*). W tym samym roku Brazylia, jako 62 kraj przystąpiła do programu monitorowania n.d.l., kierowanego przez WHO. Centrum zbiera i analizuje napływające z całego kraju raporty spontaniczne i przekazuje je do bazy *Vigimed* w UMC [7].

Analizując systemy zgłaszania n.d.l. funkcjonujące w różnych krajach świata można podsumować, że informacje o powikłaniach polekowych są najczęściej pozyskiwane od

W ramach WHO działa organizacja o nazwie Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych, której członkowie opracowali dokumenty pozwalające na światową standaryzację zgłaszanych informacji dotyczących n.d.l. (formularz do zgłaszania ciężkich działań niepożądanych z badań klinicznych i z codziennej praktyki lekarskiej), okresowych raportów o bezpieczeństwie i referencyjnej informacji o bezpieczeństwie (przygotowywanej przez firmę farmaceutyczną).

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, działający przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, stanowi w Polsce ośrodek narodowy, sprawujący kontrolę nad prawidłowym funkcjonowaniem systemu monitorowania n.d.l. Raporty o powikłaniach polekowych w formie pisemnej są przesyłane do Urzędu lub do podmiotu odpowiedzialnego za ich wprowadzenie na rynek (firma farmaceutyczna) przez lekarzy i farmaceutów.

personelu medycznego, lekarzy i farmaceutów, jako tzw. raporty spontaniczne, od producentów produktów leczniczych w formie PSUR oraz w wyniku badań kohortowych, w których, jak np. w Nowej Zelandii obserwowano grupę 10 000 pacjentów przez 5 lat i zbierano w tym czasie wszelkie informacje o występowaniu n.d.l. W celu ich identyfikacji prowadzone są również badania epidemiologiczne. Wielka Brytania wprowadziła pilotażowo możliwość zgłaszania działań niepożądanych bezpośrednio przez pacjenta, a Australia przez pacjenta za pośrednictwem personelu medycznego, portali internetowych i systemów telefonicznych (tzw. *Adverse Medicine Events Line*), jako np. dyżur telefoniczny farmaceuty [4, 5, 15]. Zgłaszanie powikłań polekowych przez pacjenta jest możliwe w USA za pośrednictwem portalu internetowego MedWatch, stworzonego na bazie FDA, a także w Kanadzie, Holandii, Danii i Szwecji [23].

Polska

W Polsce podejmowane są różne inicjatywy, które stopniowo pozwalają na ujednoczenie wymagań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zmienia się prawodawstwo dotyczące monitorowania niepożądanych działań leków. Wejście naszego kraju do Unii Europejskiej poprzedziło dostosowanie się prawa do przepisów wspólnotowych. 26 kwietnia 2007 r. zakończono prace legislacyjne, które zaowocowały wydaniem nowelizacji ustawy Prawo farmaceutyczne. Dokonano implementacji zapisów aktualnych dyrektyw (Dyrektywy 2001/83/EC, dotyczącej produktów leczniczych przeznaczonych dla ludzi i Dyrektywy 2001/82/EC, dotyczącej weterynaryjnych produktów leczniczych) ze zmianami z 2004 r. (2004/24/EC i 2004/27/EC). Ustawa z 30 marca 2007 r., która weszła w życie 1 maja 2007 r., o zmianie ustawy Prawo farmaceutyczne oraz o zmianie niektórych innych ustaw, wprowadziła nowe zapisy do ustawy z 27 lipca 2001 r. O Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz ustawy z 5 grudnia 1996 r. O zawodzie lekarza [24].

Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, działający przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, stanowi w Polsce ośrodek narodowy, sprawujący kontrolę nad prawidłowym funkcjonowaniem systemu monitorowania n.d.l. Raporty o powikłaniach polekowych w formie

pisemnej są przesyłane do Urzędu lub do podmiotu odpowiedzialnego za ich wprowadzenie na rynek (firma farmaceutyczna) przez lekarzy i farmaceutów. Opis przypadku powikłania polekowego może być zgłoszony na formularzu opracowanym przez Urząd Rejestracji, formularzu Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych w wersji polskiej lub w wersji angielskiej. Raport może zostać przesyłany również na innym formularzu, ale powinien zawierać podstawowe dane obejmujące: inicjały pacjenta, wiek i płeć, pełne dane osoby zgłaszającej powikłanie, przynajmniej jeden produkt leczniczy (należy podać nazwę handlową leku podejrzanego o spowodowanie powikłania) oraz co najmniej jeden objaw niepożądany. W przypadku, gdy pacjent stosował kilka leków nie ma obowiązku wskazania produktu, który podejrzewa się o wywołanie działania niepożądanego. Wszystkie zgłoszenia traktowane są jako poufne. Ramy czasowe dotyczą zgłaszania ciężkich działań niepożądanych, o których doniesienie trzeba przekazać nie później niż w terminie 15 dni od chwili uzyskania informacji. Należą do nich śmierć, zagrożenie życia, hospitalizacja lub jej przedłużenie, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, wada wrodzona oraz takie powikłania, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie. Raporty dotyczące n.d.l. przesyłane przez firmy farmaceutyczne są kodowane zgodnie z międzynarodową jednolitą terminologią medyczną, zawartą w słowniku *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), który jest uaktualniany co pół roku. Pracownicy służby zdrowia oraz firmy farmaceutyczne mają również obowiązek raportowania odczynów poszczepiennych, które zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 23 grudnia 2002 r., powinny być zgłaszane do inspekcji sanitarnej na danym terenie. Następnie informacje o odczynach obserwowanych u polskich pacjentów są przesyłane do Państwowego Zakładu Higieny (PZH). Czas przekazania zgłoszenia nie powinien być dłuższy niż 12 godz. od powzięcia podejrzenia wystąpienia takiego odczynu. Państwowy inspektor sanitarny ma obowiązek powiadomienia o ciężkim odczynie poszczepiennym, który wystąpił u dwóch lub więcej osób zaszczepionych tą samą szczepionką, wojewódzkiego inspektora sanitarnego, nie później niż po upływie godziny od powzięcia takiego podejrzenia. Do Urzędu Rejestracji informacje o ciężkim powikłaniu związanym ze szczepieniem powinny trafić nie później niż w ciągu 15 dni, a do stacji sanitarno-epidemiologicznej na danym terenie nie później niż w ciągu 12 godzin [8, 24, 25].

W Polsce działają 3 regionalne ośrodki monitorowania niepożądanych działań leków: w Krakowie, Poznaniu i Wrocławiu. Liczba nadsyłanych przez nie raportów do ośrodka narodowego jest stale mała, choć wykazuje wolną tendencję wzrostową. W 2005 r.

było ich 338, w 2006 r. ponad 500, a w 2007 r. ponad 1000 [4].

Nasuwa się jednak pytanie czy nie wystarczą odpowiednio dokładnie przeprowadzone przedkliniczne badania na zwierzętach doświadczalnych i badania kliniczne u ludzi, poprzedzające wprowadzenie produktu leczniczego na rynek, aby zapewnić jego bezpieczeństwo. Niestety, nie jest to możliwe na podstawie braku obserwacji niepożądanych działań u zwierząt doświadczalnych. Również w badaniach klinicznych uczestniczy stosunkowo mała grupa osób, nieodpowiednia do wykrycia rzadko występujących n.d.l. Stwierdzono, iż jeśli dane powikłanie pojawia się z częstotliwością 1:10 000, aby zaobserwować jeden przypadek, należy zanalizować grupę 30 000 pacjentów, 2 przypadki można wykryć po analizie 48 000 pacjentów, a 3 przypadki po zbadaniu 65 000 osób. Ponadto warunki prowadzenia badań odbiegają od codziennej praktyki klinicznej, a czas ich trwania jest zbyt krótki do obserwacji odległych skutków wpływu substancji leczniczych na organizm. Dopiero po 100 latach od wprowadzenia do leczenia kwasu acetylosalicylowego wykazano jego związek z występowaniem zespołu Reya [13, 26]. Przeprowadzone w latach 1975–2000 w USA badania wykazały, iż w stosunku do 56 spośród 548 nowo zarejestrowanych leków nie wykryto ciężkich działań niepożądanych w czasie przedrejestracyjnych badań klinicznych. 3% z tych leków zostało usuniętych z terapii, a dla 8,2% leków FDA wszczęła procedurę uaktualniania druków informacyjnych o nowe dane [17].

Oceniając zarówno międzynarodowe, jak i krajowe systemy nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii należy stwierdzić, iż nie spełniają one pokładanych w nich nadziei. Liczba raportów o n.d.l. jest niezadowalająca, środowisko medyczne w bardzo małym odsetku angażuje się w zgłaszanie powikłań polekowych, w firmach farmaceutycznych znaczenie działań zajmujących się bezpieczeństwem produktów leczniczych jest nadal mniejsze niż np. działań marketingu, których działalność wiąże się ściśle z dochodami przedsiębiorstw. W związku z tym istnieje konieczność zmian usprawniających dotychczasowy system. Planuje się m.in. wprowadzenie zasad dobrej praktyki monitorowania niepożądanych działań – dokumentu *Good Vigilance Practice*, wytycznych dotyczących prowadzenia badań porejestracyjnych bezpieczeństwa oraz opiniowanie ich przez odnośne władze, określenie czytelnych wymagań dotyczących planu zarządzania ryzykiem, utworzenie listy leków, które podlegałyby intensywnemu monitorowaniu. Byłaby ona publicznie dostępna, a formularze zgłoszeń działań niepożądanych byłyby w ich przypadku częścią ulotki informacyjnej. W charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta będzie wprowadzona nowa sekcja „Główne informacje o bezpieczeństwie stosowania” [27].

Podsumowując, należy mieć nadzieję, iż już niedługo zostanie stworzony bardziej skuteczny system monitorowania niepożądanych działań leków, który pozwoli na optymalizację stosowanej farmakoterapii.

Otrzymano: 2009.07.06 · Zaakceptowano: 2009.08.01

Piśmiennictwo

1. Maciejczyk A.: Z myślą o bezpieczniejszych lekach. *Terapia i Leki*. 2003, 5–6, 32–35.
2. Orzechowska-Juzwenko K.: Farmakologia kliniczna-definicja, cel, zadania i znaczenie w praktyce medycznej. W: K. Orzechowska-Juzwenko. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 1–5.
3. Routledge P.: 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998, 351, 1200–1201.
4. Kruk M.: Zgłaszanie spontaniczne niepożądanych działań produktów leczniczych. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 104–117.
5. Pillans P.I.: Clinical Perspectives in Drug Safety and Adverse Drug Reactions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2008, 1, 695–705.
6. Kielar M.: Niepożądane działania farmakoterapii: konsekwencje kliniczne, społeczne i ekonomiczne. *Farm. Pol.*, 2007, 63, 436–443.
7. Sachdev Y.: Status of adverse drug reaction monitoring and pharmacovigilance in selected countries. In: *J. Pharmacol.*, 2008, 40, 4–9.
8. Skibicka I., Maciejczyk A.: Bezpieczeństwo farmakoterapii a zgłaszanie niepożądanych działań leków. *Neurol. Neuroch. Pol.*, 2004, 38, 503–510.
9. Gromek I.: Nietypowe substancje dotyczące bezpieczeństwa w codziennej praktyce. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 226–234.
10. www.who-umc.org; WHO Programmewww.who-umc.org.
11. Trojan M.: Elektroniczne zgłaszanie działań niepożądanych. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 159–183.
12. Maciejczyk A., Czarnecki A.: Polekowe działania niepożądane. Systemy monitorowania niepożądanych działań leków. *Prob. Ter. Monitorowanej*. 1997, 8, 86–93.
13. Wiela-Hojeńska A., Orzechowska-Juzwenko K.: Niepożądane działania leków. W: K. Orzechowska-Juzwenko. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006, 209–246.
14. Fernandopulle R.B.M., Weerasuriy K.: What can consumer adverse drug reaction reporting add to existin health professional-based systems? *Drug Saf.* 2003, 26, 219–225.
15. Konopka M.: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. *Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii*. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 386–400.
16. <http://www.eudra.org/emea.html>: Conduct pf Pharmacovigilance for Centrally Authorized Products. 1997.
17. Konopka M., Członkowski A.: Porównanie oceny bezpieczeństwa leku w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych na przykładzie inhibitora COMT – tolkaponu (Tamar). *Neurol. Neuroch. Pol.*, 2005, 39, 490–496.
18. www.who-umc.org: Viewpoint. Watching for safer medicines. Part 1.
19. Aagaard L., Stenver D.J., Hansen E.H.: Structures and processes in spontaneous ADR reporting systems: a comparative study of Australia and Denmark. *Pharm. World Sci.* 2008, 30, 563–570.
20. Thiessard F., Roux E., Miremont-Salame G. i wsp.: Trends in Spontaneous Adverse Drug Reaction Reports to the French Pharmacovigilance System (1986–2001). *Drug Safety*, 2005, 28, 731–740.
21. Adithan C.: National pharmacovigilance programme. *Indian J. Pharmacol.*, 2005, 37, 347.
22. Dikshit R.K., Desai C., Desai M.K.: Pleasures and pains of running a pharmacovigilance center. *Indian J. Pharmacol.*, 2008, 40, S31–S34.
23. Langen J., Hunsel F., Passier A. i wsp.: Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands. *Drug Safety*, 2008, 31, 515–524.

24. Maciejczyk A., Arcab A.: Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii-przepisy prawne. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 42–66.
25. Wiela-Hojeńska A., Kaczmarek K.: Historia i teraźniejszość monitorowania niepożądanych działań leków. W: B. Płonka-Syroka. Antropologia medycyny i farmacji w kontekście kulturowym, społecznym i historycznym. Studia humanistyczne Wydziału Farmaceutycznego we Wrocławiu. T.1., Wydawnictwo Akademii Medycznej we Wrocławiu, Wrocław, 2008, 125–138.
26. Roszkowska K., Łagocka I.: Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych niepożądanych badaniach klinicznych. W: I. Łagocka, A. Maciejczyk. Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Pharmacovigilance. Warszawa, 2008, 132–147.
27. Trojan M., Maciejczyk A.: Proponowane zmiany w systemie europejskim nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – co nowego? Biuletyn Leków, 2008, 1, 3–7.