

UNIwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

mgr farm. Magdalena Jabłońska-Pokoleńczuk

Praca obserwacyjna w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

**REALIZACJA PROCEDURY RAPORTOWANIA NIEPOŻĄDANYCH
DZIAŁAŃ LEKÓW W BIAŁOSTOCKIM CENTRUM ONKOLOGII
IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE – ANALIZA***

Kierownik specjalizacji mgr farm. Marta Roszkowska

I. WSTEP:

Definicje:

Działanie niepożądane produktu leczniczego (NDL) - jest to każde niekorzystne i niezamierzone działanie produktu leczniczego (dyrektywa 2010/84/UE) [1].

Ciężkie niepożądane działanie produktu leczniczego - jest działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu - definicja ustalona w art. 2 pkt 3d prawa farmaceutycznego [2].

Niepożądany odczyn poszczenienny – niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem ochronnym - definicja ustalona w art. 2 pkt 16 ustawy o zapobieganiu i zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych [3].

Zgodnie z art. 36d. 1. ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, działania niepożądane produktów leczniczych zgłasza się Prezesowi Urzędu lub podmiotowi odpowiedzialnemu, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych dotyczących:

- 1) produktów leczniczych zawierających nową substancję czynną – dopuszczonych po raz pierwszy do obrotu w dowolnym państwie w okresie 5 lat poprzedzających zgłoszenie;
- 2) produktów leczniczych złożonych, zawierających nowe połączenie substancji czynnych;
- 3) produktów leczniczych zawierających znaną substancję czynną, ale podawanych nową drogą;
- 4) terapii nowymi postaciami farmaceutycznymi produktów leczniczych;
- 5) produktów leczniczych, które zyskały nowe wskazanie;
- 6) przypadków, gdy działanie niepożądane produktu leczniczego stało się powodem zastosowania innego produktu leczniczego, procedury medycznej lub sposobu leczenia stosowanego u pacjenta;
- 7) wystąpienia działania w trakcie ciąży lub bezpośrednio po porodzie [2].

Działanie niepożądane leku może być spowodowane niewłaściwym stosowaniem leku lub stosowaniem poza warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, czy w charakterystyce produktu leczniczego. Na NDL składają się także skutki wynikające ze stosowania leku niezgodnie z jego przeznaczeniem oraz z nadużywania produktu leczniczego [4].

Każdy lek oprócz działania terapeutycznego może powodować działania niepożądane. Ważne jest, aby dla bezpieczeństwa terapii zachować świadomość z jaką częstością mogą takie działania występować[4].

A. Częstość NDL

Częstość występowania działań niepożądanych określana jest na podstawie kalkulacji opartej na danych z badań klinicznych, badań porejestacyjnych i danych z monitorowania spontanicznego.

Częstość tą opisuje się w następujący sposób:

- bardzo częste (>10%),
- częste (>1% i <10%),
- umiarkowanie częste (> 0,1% i <1%)
- rzadkie (> 0,01% i <0,1%),
- bardzo rzadkie (<0,01%) [5].

B. Klasyfikacja NDL

Niepożądane działania polekowe można podzielić na sześć grup:

- typ A – zależne od dawki leku; hipoglikemia podczas terapii lekami przeciwcukrzycowymi;
- typ B – niezależne od dawki; mają najczęściej charakter immunologiczny; reakcje alergiczne po radiologicznych środkach cieniujących;
- typ C - zależne od długotrwałego stosowania leku, lipodystrofia podskórnej tkanki tłuszczowej w miejscu podawania insuliny;
- typ D - reakcje opóźnione w czasie (D), objawy kardiotoxyczności obserwowane po 15 latach od zakończenia stosowania antybiotyków antracyklinowych;
- Typ E - reakcje wywołane nagłym odstawieniem leku, nagłe przetrwanie terapii beta-adrenolitykiem może stanowić przyczynę wystąpienia objawów choroby wieńcowej o znacznym nasileniu;
- Typ F - niepowodzenie/brak skuteczności terapii, oporność bakteryjna skutkująca brakiem działania leku przeciwbakteryjnego

Zgłaszać należy reakcje niepożądane niezależnie od tego, czy uważa się je za ciężkie czy nie. Wszystkie ciężkie oraz ciężkie i niespodziewane reakcje należy zgłosić w ciągu 15 dni kalendarzowych od daty otrzymania informacji o ich wystąpieniu. Największe znaczenie ma spontaniczne zgłaszanie ciężkich lub dotychczas nieznanymi podejrzanymi działaniami niepożądanych. [6].

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na leki oznaczone symbolem czarnego odwróconego trójkąta, które są dodatkowo monitorowane z powodu mniejszej liczby dostępnych informacji o danym leku. Europejski wykaz leków dodatkowo monitorowanych obejmuje:

- 1) leki zawierające nowe substancje czynne (dopuszczone do obrotu w UE po 1 stycznia 2011r.),
- 2) leki biologiczne,
- 3) leki dopuszczone do obrotu warunkowo lub w wyjątkowych okolicznościach
- 4) leki, dla których podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia dodatkowych badań (np. danych dotyczących długotrwałego stosowania lub rzadko występujących działań niepożądanych obserwowanych podczas badań klinicznych).

Leki podlegają procedurze dodatkowego monitorowania przez pięć lat lub do czasu podjęcia przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (PRAC) decyzji o usunięciu danego leku z wykazu. Jest on weryfikowany co miesiąc i jest dostępny na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków [7].

W obecnym stanie prawnym zgłoszenie działania niepożądanego prezesowi urzędu URPLW MiPB lub podmiotowi odpowiedzialnemu jest **obowiązkiem**:

- ✓ **lekarza** – zgodnie z art. 45a ust. 1 ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry – Dz. U. z 2022 r., poz. 1731, t.j. ze zm.;
- ✓ **farmaceuty** – zgodnie z art. 4 ust. 3 pkt 13 ustawy o zawodzie farmaceuty – Dz. U. z 2022 r., poz. 1873, t.j. ze zm.;
- ✓ **pielęgniarki i położnej** – zgodnie z art. 16 ust. 3 ustawy o zawodach pielęgniarki i położnej; – Dz. U. z 2022 r., poz. 2701, t.j. ze zm.;
- ✓ **ratownika medycznego** – art. 11 ust. 9 pkt 2a ustawy o Państwowym Ratownictwie Medycznym – Dz. U. z 2022 r., poz. 1720, t.j. ze zm. – ustawa jest już uchylona od dnia 22.06.2023 r. przez ustawę o zawodzie ratownika medycznego i samorządzie ratowników medycznych (Dz. U. z 2022 r., po. 2705, t.j. ze zm.) – art. 55 ust. 3

Natomiast **uprawnienie** do zgłaszania niepożądanego działania leku prezesowi urzędu lub podmiotowi odpowiedzialnemu posiadają:

- ✓ **felczerzy** – zgodnie z art. 7a ustawy o zawodzie felczera – Dz. U. z 2022 r., poz. 1529, t.j. ze zm.;
- ✓ **diagności laboratoryjni** – zgodnie z art. 26 ust. 1 i ust. 2 ustawy o medycynie laboratoryjnej – Dz. U. z 2022 r., poz. 2280
- ✓ **technicy farmaceutyczni** – zgodnie z art. 91 ust. 2a Prawa farmaceutycznego – Dz. U. z 2022 r., poz. 2301, t.j. ze zm.
- ✓ **pacjenci, ich przedstawiciele ustawowi lub opiekunowie faktyczni** – zgodnie z art. 36b pkt 1 prawa farmaceutycznego i art. 12a ustawy o prawach pacjenta – Dz. U. z 2022 r., poz. 1876, t.j. ze zm.

W Białostockim Centrum Onkologii szczegółowe zasady zgłaszania NDL wynikają z *Procedury raportowania działań niepożądanych leków*, stanowiącej standard akredytacyjny FA11, zgodnie z którą:

1. **Lekarz/Pielęgniarka/Ratownik med./Farmaceuta są odpowiedzialni za**
 - ✓ zgłaszanie kierownikowi Apteki Szpitalnej zaobserwowanych działań niepożądanych na formularzu zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego
2. **Kierownik Apteki bądź osoba upoważniona jest odpowiedzialny za:**
 - ✓ wysyłanie formularzy zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
 - ✓ ewidencjonowanie zgłoszonych działań niepożądanych,
 - ✓ informowanie na każdym spotkaniu Komitetu Terapeutycznego o zgłoszonych działaniach niepożądanych, a dwa razy w roku sporządzanie analizy ze zgłoszonych

działań niepożądanych i przedkładanie go Komitetowi Terapeutycznemu oraz Zespołowi ds. Jakości.

3. **Kierujący Komórkami Organizacyjnymi są odpowiedzialni za:**

- ✓ Okresową, nie rzadziej niż dwa razy w roku analizę działań niepożądanych i zapoznanie z wynikami kadry medycznej oddziału.

II. CEL:

Analiza działań niepożądanych leków zgłoszonych do kierownika Apteki szpitalnej w Białostockim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie obejmuje okres od **1 stycznia 2020 roku do 15 maja 2023 roku**. Ma na celu ocenę realizacji ustawowego obowiązku zgłaszania NDL przez osoby wykonujące zawody medyczne oraz realizację zapisów wewnętrznej procedury szpitala.

III. MATERIAŁ I METODYKA:

Narzędziem badawczym był formularz zgłoszenia działania niepożądanego zawierający co najmniej:

- ✓ inicjały pacjenta,
- ✓ wiek lub datę urodzenia,
- ✓ płeć,
- ✓ opis objawów niepożądanych,
- ✓ nazwę produktu leczniczego, którego stosowanie podejrzewa się o spowodowanie działania niepożądanego,
- ✓ imię i nazwisko, adres miejsca wykonywania zawodu oraz podpis osoby dokonującej zgłoszenia.

Zgodnie z procedurą FA11, funkcjonującą na terenie Białostockiego Centrum Onkologii, przy podejrzeniu wystąpienia działania niepożądanego produktu leczniczego podczas leczenia należy dokonać zgłoszenia, uzupełniając *Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dla osoby wykonującej zawód medyczny* i przekazać go, za pośrednictwem poczty elektronicznej, na adres mailowy apteki lub dostarczyć osobiście w godzinach pracy Apteki Szpitalnej.

Wszystkie formularze zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego zostają zaewidencjonowane i wysłane przez kierownika apteki drogą mailową do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (adres email: ndl@urpl.gov.pl).

Stosowanie do zapisów procedury zgłaszać należy reakcje niepożądane niezależnie od tego, czy uważa się je za ciężkie czy nie. Istotne jest podanie w opisie przypadku stopnia nasilenia reakcji, szczególnie gdy nasilenie jej było duże.

W przypadku wątpliwości co do zasadności zgłaszania danego działania niepożądanego należy stosować się w myśl zasady „[Jeżeli masz wątpliwości – zgłoś](#)”.

IV. WYNIKI:

W okresie od 1 stycznia 2020 roku do 15 maja 2023 roku do kierownika apteki szpitalnej BCO zostało przekazanych łącznie 217 formularzy NDL.

Najwięcej zgłoszeń dotyczy 2022 roku – 104 formularze NDL. Jest to ponad 3,5-krotny wzrost w stosunku do liczby zgłoszeń przekazanych w 2020 roku. Natomiast 49 formularzy przekazanych w okresie od 1 stycznia do 15 maja 2023 roku wskazuje, że rok 2023, przy zachowanej tendencji wzrostowej może być rokiem z najwyższą liczbą zgłoszeń (por. tabela nr 1).

Tabela nr 1. Zestawienie zgłoszonych NDL w BCO w okresie 1 stycznia 2020 roku do 15 maja 2023 roku

2020			2021			2022			2023		
I półrocze	II półrocze	Razem	I półrocze	II półrocze	Razem	I półrocze	II półrocze	Razem	I półrocze (do 15 maja 2023)	II półrocze	Razem
8	20	28	23	14	37	53	51	104	48	-	48

Fakt zgłoszenia NDL stanowi potwierdzenie faktu monitorowania przez personel medyczny BCO bezpieczeństwa zastosowanej terapii, a tym samym bezpieczeństwa pacjenta.

Zgodnie z definicją WHO, przytoczoną w raporcie Najwyższej Izby Kontroli z 31.08.2020 roku, na prawidłowo funkcjonujący system nadzoru nad bezpieczną farmakoterapią składa się podejmowanie aktywności obejmujących wykrywanie, monitorowanie, ocenę oraz zapobieganie działaniom niepożądanym związanym ze stosowaniem produktów leczniczych [8].

Z przywołanego powyżej raportu NIK-u wynika, że odzwierciedleniem prawidłowo funkcjonującego systemu monitorowania NDL w szpitalu jest uzyskanie wskaźnika zgłaszalności NDL na poziomie nie mniejszym niż 4,6 na 10 tys. hospitalizacji. Według danych zgromadzonych na podstawie analiz wewnętrznych na 10 tys. hospitalizacji w BCO przypadało w badanym okresie średnio 21 zgłoszonych ndl. Tabela poniżej przedstawia jak kształtował się wskaźnik zgłaszalności w latach 2020-2022.

Tabela 2. Liczba zgłoszonych NDL w zderzeniu z liczbą hospitalizacji w okresie od 2020 roku do 15 maja 2023 roku (źródło Dział Rozliczeń BCO).

lata	liczba hospitalizacji	liczba przekazanych formularzy NDL ogółem	wskaźnik NDL/10 tys. hospitalizacji
2020	23194	28	12,07
2021	25276	37	14,64
2022	27642	104	37,62

W Białostockim Centrum Onkologii wśród osób wykonujących zawody medyczne, NDL identyfikowane i zgłaszane były głównie przez personel pielęgniarski – 121 spośród 217 zgłoszeń, co stanowi ponad 55,8% wszystkich zgłoszonych NDL (tabela nr 3).

Tabela nr 3. Zestawienie zgłoszonych NDL w BCO w podziale na grupy zawodowe w okresie 1 stycznia 2020 roku do 15 maja 2023 roku

grupa zawodowa	2020	2021	2022	2023	suma NDL
pielęgniarki	3	7	75	36	121
lekarze	20	28	29	12	89
farmaceuci	5	2			7
suma					217

Biorąc pod uwagę czynniki, które warunkują występowanie niepożądanych działań leków, można wyróżnić reakcje:

- ✓ zależne od leku – jego właściwości fizykochemicznych, farmakodynamicznych, farmakokinetycznych, postaci, stosowanej dawki, drogi podawania, interakcji,
- ✓ związane z pacjentem – jego cechami osobniczymi, fizjologicznymi i patologicznymi,
- ✓ wynikające z błędnej ordynacji – błąd lekarski i błędu medyczny, nieprzestrzeganie zasad stosowania leku przez pacjenta,
- ✓ inne – np. alkoholizm, używki, palenie tytoniu, szkodliwymi wpływami środowiska [9].

Do cech osobniczych pacjenta odpowiedzialnych za występowanie powikłań polekowych należą:

- płeć (ndl częściej są obserwowane u kobiet),
- wiek (zwłaszcza dzieci i osoby starsze są narażone na ich pojawianie się),
- masa ciała,
- ciąża, karmienie piersią,
- genotyp (określający aktywność – białek transportowych, enzymów metabolizujących leki oraz wrażliwość receptorów),
- choroby współistniejące (zwłaszcza stany patologiczne zmieniające losy i działanie leków w organizmie – choroby przewodu pokarmowego, wątroby, nerek, układu krążenia) [9].

Spośród wszystkich 217 zgłoszeń, aż 64,5 % (140) dotyczyło kobiet, co potwierdza wyżej opisaną zależność (por. tabela nr 4). Ponad 55 % osób, u których zaobserwowano wystąpienie działania niepożądanego leku była w wieku powyżej 60 lat. Średnia wieku pacjenta, którego dotyczyło zgłoszone NDL wyniosła 59,39 lat. Najmłodszy pacjent miał 25 lat, a najstarszy 82 lata.

Wszystkie zgłoszenia zawierały oznaczenie wieku i płci.

Tabela nr 4. Zestawienie zgłoszonych NDL w BCO w podziale na płeć w okresie 1 stycznia 2020 roku do 15 maja 2023 roku w podziale na płeć

okres	kobieta	mężczyzna
2020	17	11
2021	21	16
2022	72	32
2023	30	18
	140	77

Wszystkie NDL o charakterze ciężkim były zgłoszone 1-2 dni od wystąpienia incydentu. W sumie w okresie badanym zgłoszono 18 ciężkich działań niepożądanych leków (tabela nr 5).

Tabela nr 5. Zestawienie zgłoszonych ciężkich NDL w BCO w okresie od 2020 roku do 15 maja 2023 roku

okres	liczba ciężkich NDL	liczba NDL ogółem	% ciężkich NDL
2020	4	28	14,3
2021	6	37	16,2
2022	5	104	4,8
2023	3	48	6,3
suma	18	217	8,3

Odsetek NDL o charakterze ciężkim wynosił 14,3% w 2020, 16,2 % w 2021, 4,8 % w 2022 roku i 6,3 % w okresie od 1 stycznia 2023 roku do 15 maja 2023 r.

W okresie poddanym analizie 6 formularzy zgłoszenia NDL nie posiadało kwalifikacji pod kątem ciężkości.

W **2020** roku na 28 zgłoszonych NDL 4 stanowiły NDL ciężkie, zagrażające życiu. Dotyczyły one następujących leków:

- produktu leczniczego zawierającego **rywaroksaban**
zgłoszone objawy m.in.: krwioplucie, duszność spoczynkowa, cechy niewydolności oddechowej - w CHPL produktu określane jako często występujące [10];
- **5- fluorouracyl, oxaliplatyna, panitumumab**

pacjentka w trakcie terapii wg schematu FOLFOX + panitumumab z rozpoznaniem ca jelita, w opisie działania niepożądanego skrzepliny w KT klatki piersiowej i j. brzusznej;

- Produktu leczniczego zawierającego **Cetuximab** – 2 zgłoszenia

objawy wstrząsu anafilaktycznego, utrata przytomności, brak tętna, bezwiedne oddawanie moczu, zasinienie twarzy, spadek saturacji - w CHPL produktu reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne wymieniane są jako często występujące [11];

W 2020 roku 21 zgłoszeń NDL, czyli 75 % wszystkich, dotyczyło środków kontrastowych, z czego 8 dotyczyło jodowego środka kontrastowego Iomeprolum. Środki kontrastowe powodowały najczęściej działania sklasyfikowane w CHPL jako zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, tj.: bąble pokrzywkowe, wysypka, swędzące zaczerwienienia, a także zaburzenia układu immunologicznego (obrzęk powiek, ust). Wszystkie obserwowane objawy, identyfikowane jako NDL, zostały opisane i sklasyfikowane w dostępnych CHPL ww. produktów leczniczych [12].

W **2021** roku na 37 zgłoszonych NDL 6 stanowiło NDL ciężkie, zagrażające życiu, a dotyczyły one następujących produktów leczniczych:

- **5- fluorouracyl**, w schemacie PF z cisplatyną

po kilkunastu godzinach od pierwszego podania 5-Fu w ca przetyku bóle w klatce piersiowej, poty, troponina ujemna, zmiany w EKG; pacjent konsultowany kardiologicznie. Leczenie zachowawcze, dolegliwości ustępują. Po kilku dniach podczas wizyty w ekg stwierdzono zmiany pozawałowe; zaplanowano u pacjenta konsultację kardiologiczną i koronarografię weryfikującą rozpoznanie końcowe.

- Produktu leczniczego zawierającego **cetuximab** – 2 zgłoszenia

w opisie działania niepożądanego podano złe samopoczucie, ogólne osłabienie, ból w klatce piersiowej, swędzenie ciała, uczucie duszności, spadek RR do 60/40, SpO2 92% - jako objawy wstrząsu anafilaktycznego; formularz zgłoszenia działania niepożądanego przekazany został przez lekarza i pielęgniarkę z oddziału szpitala; w CHPL produktu reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne wymieniane są jako często występujące [11];

- Produktu leczniczego zawierającego **oxaliplatinum**

w opisie działania niepożądanego obserwowano objawy wstrząsu anafilaktycznego (hipotonia, duszność, bledność powłok skórnych, zimne poty, nudności, wymioty), formularz zgłoszenia działania niepożądanego przekazany został przez lekarza i pielęgniarkę z oddziału szpitala. w CHPL produktu reakcje alergiczne/alergie, nawet wstrząs anafilaktyczny związane z podaniem wlewu dożylnego wymieniane są jako bardzo często występujące [13]. Pacjentów, u których wywiad wskazuje na reakcję alergiczną na związki platyny należy szczególnie obserwować. Jeśli po podaniu oksaliplatinu wystąpią objawy przypominające anafilaksję, należy natychmiast przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

- Produktu leczniczego zawierającego **Iopromidum**

w opisie działania niepożądanego obserwowano objawy wstrząsu anafilaktycznego (hipotensja, poty, zaczerwienienie skóry, splątanie). Zgodnie z CHPL mogą wystąpić reakcje przypominające alergiczne o nasileniu od łagodnego przez ciężkie do wstrząsu. Większość tego typu reakcji występuje w ciągu 30 minut od podania, jednak niekiedy dochodzi do reakcji

opóźnionych (po kilku godzinach lub kilku dniach od podania). Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku pacjentów, u których w przeszłości doszło do reakcji na środki kontrastowe lub w wywiadzie chorobowym stwierdzono astmę lub inne alergie [14].

Podobnie jak w roku poprzedzającym, najwięcej NDL dotyczyło środków kontrastowych – 17 NDL, co stanowiło prawie 46 % wszystkich zgłoszeń. Najwięcej, bo 9 związanych było z podaniem kontrastu zawierającego Iopromidum.

11 spośród wszystkich przekazanych formularzy NDL dotyczyło zaobserwowanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (szczepionka Comirnaty). Zgłaszane były następujące objawy tj. bóle głowy, gorączka, ból ręki w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, bóle mięśniowe. Zgłoszone NOP-y miały łagodną postać. Wszystkie zgłoszenia pochodziły od personelu medycznego, który poddał się szczepieniu w związku z zagrożeniem Covid-19. Najczęściej występujące NOP dla szczepionki przeciwko COVID-19 określono w badaniach klinicznych (Comirnaty), należą do nich: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączka, ból głowy [15].

W **2022** roku na 104 zgłoszone NDL 5 stanowiło NDL ciężkie, zagrażające życiu. Dotyczyły one następujących leków:

- produktu leczniczego zawierającego **kapecytabinę**, podawanego w dawce 4000 mg/d przez 14 dni;
w opisie działania niepożądanego: pacjentka przyjęta do szpitala z objawami zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, małopłytkowość G2, neutropenia G4, zaburzenia elektrolitowe.

- Produktu leczniczego zawierającego **cisplatynę**

w opisie działania niepożądanego: w trakcie wchłaniania cisplatyny pacjentka zgłosiła uczucie zimna i wystąpiły dreszcze; przerwano podawanie cytostatyku, temp. 36,4 C, RR 179/102 mmHg, PR – 116; pacjentkę przekazano na oddział Onkologii Klinicznej.

- Produktu leczniczego zawierającego kontrast (tu nie została podana nazwa, z uwagi na ciężki charakter zdecydowano o przekazaniu do URPLWMiPB)

Pacjentka na TK zasłabła po i.v. kontrast po 5 min.; 60/40, PR 100; wstrząs

Po podaniu środków kontrastowych mogą wystąpić reakcje przypominające alergiczne o nasileniu od łagodnego przez ciężkie do wstrząsu. Większość tego typu reakcji występuje w ciągu 30 minut od podania, jednak niekiedy dochodzi do reakcji opóźnionych (po kilku godzinach lub kilku dniach od podania).

- **produktu leczniczego zawierającego oxaliplatinę**,

podawany w dawce 158,78 mg – 2 zgłoszenia; Analizując te zgłoszenia należy wskazać, że dotyczą one tej samej pacjentki, a z CNDL wpłynęło od pielęgniarki i lekarza, podane objawy: chora blada, zlana potem, sinica centralna, stidor, obrzęk języka i warg, na skórze całego ciała zlewająca się wysypka, BP 60/48 mmHg, PR 80, sat. 40-55% W treści CHPL leku zawarto informację, cyt.: „Bardzo częste alergie/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne .Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste

reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, w tym skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano również opóźnione reakcje nadwrażliwości, które występowały w ciągu kilku godzin a nawet dni po zakończonym wlewie.”. [13].

Zdecydowana większość zgłoszonych NDL dotyczyła produktów leczniczych stosowanych w terapii chorób nowotworowych w ramach programu lekowego lub z katalogu chemioterapii – 72 formularze, czyli ponad 69 % wszystkich zgłoszeń w 2022 roku, co wynika z profilu szpitala, wzrastającej świadomości personelu medycznego BCO w zakresie celowości zgłaszania takich działań, prowadzenia akcji informacyjnych przez kierownika apteki, naczelną pielęgniarkę szpitala BCO i pełnomocnika ds. jakości. Najwięcej zgłoszeń przekazano w związku ze stosowaniem oxaliplatyny i paclitaxelu.

Do najczęściej zgłaszanych NDL w przypadku paclitaxelu należą: zaczerwienienie twarzy, duszność, niepokój, ból okolicy krzyżowej, suchy kaszel.

Natomiast w przypadku oxaliplatyny zgłaszano głównie: świąd skóry, dreszcze, uczucie chłodu, podwyższoną temperaturę, drętwienie placów, zaczerwienienie twarzy.

W okresie od **1 stycznia 2023 roku do 15 maja 2023** roku zgłoszono 3 ciężkie NDL, co stanowiło ponad 6 % wszystkich zgłoszeń.

Dotyczyły one następujących leków:

- produktu leczniczego zawierającego **carboplatyne**,

w opisie działania niepożądanego: pacjentka po podaniu 200 ml wlewu pacjentka zgłosiła rozpieranie w klatce piersiowej, powłoki skórne twarzy i szyi zaczerwienione, przekazano w poziomym poradni na oddział;

- Produktu leczniczego zawierającego **paclitaxel**

W opisie działania niepożądanego: 2 zgłoszenia; wpłynęło od pielęgniarki i lekarza; pacjent zgłosił silny ból pleców, mrowienie w kończynach i drętwienie, następnie wystąpiła duszność, zasinienie twarzy, zlewne zimne poty, RR 170/90mmHg, HR 75/min, sat. 95%.

Podobnie jak w roku poprzednim większość zgłoszonych NDL dotyczyła produktów leczniczych stosowanych w terapii chorób nowotworowych w ramach programu lekowego lub z katalogu chemioterapii – 30 formularzy, czyli ponad 62 % wszystkich zgłoszeń. Również paclitaxel (9NDL) i oxaliplatyna (7NDL) były produktami leczniczymi najczęściej podejrzewanymi o wystąpienie NDL. 5 zgłoszeń dotyczyło terapii z wykorzystaniem trastuzumabu. W zgłoszeniach dotyczących tego leku raportowano: dreszcze, uczucie zimna, senność.

Kolejną grupą leków, pod względem liczby przekazanych zgłoszeń stanowiły środki kontrastowe – 9 formularzy.

V. PODSUMOWANIE:

W Białostockim Centrum Onkologii, podobnie jak na poziomie krajowym, system monitorowania bezpieczeństwa lekowego opiera się na spontanicznym zgłaszaniu niepożądanych reakcji u pojedynczego pacjenta przez osoby wykonujące zawody medyczne, które uczestniczą w procesie planowania i realizacji farmakoterapii.

Motto przewodnie szpitala „PACJENT W CENTRUM UWAGI” jak najbardziej odzwierciedla uważność personelu medycznego w prowadzeniu terapii pacjenta onkologicznego. Stąd produkty lecznicze stosowane w terapii chorób nowotworowych w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii były wskazywane jako najczęściej powodujące NDL. Spośród wszystkich 217 zgłoszonych NDL aż 85 dotyczyło właśnie tej grupy terapeutycznej, z czego 12 zgłoszeń miało charakter ciężki.

Ponieważ chemioterapia uszkadza zarówno nowotworowe, jak i prawidłowe komórki organizmu, jej stosowanie wiąże się z występowaniem charakterystycznych działań niepożądanych. Działania te dzieli się na:

- ✓ **ostre** (natychmiastowe; występują w okresie stosowania chemioterapii i obejmują między innymi nudności i wymioty oraz reakcje uczuleniowe),
- ✓ **wczesne** – obejmują okres 4–6 tygodni po chemioterapii (np. uszkodzenie szpiku kostnego i jego następstwa [zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek oraz płytek krwi], zapalenie błon śluzowych, wypadanie włosów),
- ✓ **opóźnione** – występują od kilku do kilkunastu tygodni po chemioterapii (np. zwłóknienie płuc, uszkodzenie nerek, choroby serca i układu nerwowego),
- ✓ **późne (odległe)** – obejmują okres kilku miesięcy lub lat od zakończenia chemioterapii (np. zaburzenia pracy jąder lub jajników) [16].

Ważne jest wczesne rozpoznawanie i odpowiednie przeciwdziałanie niepożądanym następstwom chemioterapii (wdrożona premedykacja, np. przed podaniem paclitaxelu).

Kolejną grupą leków, w przypadku których najczęściej rozpoznawano NDL w białostockim Centrum Onkologii stanowią środki kontrastowe, co wynika z poszerzonej diagnostyki pacjenta onkologicznego w BCO.

Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na środki kontrastowe, z którymi najczęściej mamy do czynienia oraz ciężkiego jej przebiegu są m. in. historia reakcji nadwrażliwości po środkach kontrastowych w przeszłości lub niekontrolowana astma [17].

W BCO u pacjentów z przebytymi reakcjami niepożądanymi po podaniu środków kontrastowych przed kolejnym badaniem stosuje się premedykację farmakologiczną (lek przeciwhistaminowy i glikokortykosteroid).

Podsumowując, leczenie przeciwnowotworowe z roku na rok staje się coraz bardziej skuteczne, pojawiają się nowe strategie terapii i nowe leki o zupełnie innych mechanizmach działania (np. immunoterapia, terapie ukierunkowane na cele molekularne). Należy jednak pamiętać, że nawet najskuteczniejszej metodzie leczenia towarzyszą mniejsze lub większe działania niepożądane. Świadomość i uważność personelu medycznego, umiejętność radzenia i przewidywania NDL wpływają na bezpieczeństwo i skuteczność terapii.

Na podstawie analizy przedstawionych danych zauważyć należy, że osoby uprawnione z coraz większym zaangażowaniem realizują ciążące na nich obowiązki, określone w art. 36d ust. 1 i art. 36e ust. 2 prawa farmaceutycznego oraz rzetelnie realizują zadania dotyczące zgłaszania niepożądanych działań leków określone w procedurach wewnętrznych szpitala.

Liczne monity i wprowadzone wewnętrzne rozwiązania organizacyjne (procedura raportowania) spowodowały wzrost liczby zgłaszanych NDL.

Kierownik apteki regularnie przypominała o obowiązku zgłaszania działań NDL, jak również okresowo przygotowywała szczegółowy raport dotyczący zgromadzonych formularzy. W sposób rzetelny realizowała nałożone zadania z zakresu raportowania do Prezesa URPLW MiPB zgromadzonych formularzy, przekazywania personelowi medycznemu komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego oraz podejmowała szereg działań zmierzających do aktywizacji osób zobowiązanych do raportowania NDL.

VI. LITERATURA:

1. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi
2. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 października 2022 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy – Prawo farmaceutyczne
DU 2022.0.2301 <https://dziennikustaw.gov.pl/DU/2022/2301>;
3. U S T A W A z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi – Dz.U.2022.0.1657 t.j.
4. Aptekarz Polski - mgr farm. Aleksandra Piaskowska-Noga; Działania niepożądane leków – od A do F; 11.05.2010; <https://www.aptekarzpolski.pl/wiedza/dzialania-niepozadane-lekow-od-a-do-f/>
5. Ulrich Jaede, Roland Radziwill, Charlotte Kloft; Farmacja Kliniczna; red. Wyd.wpolskiego: Wielą-
Hojeńska A., Grześkowiak E., Jaźwińska-Tarnawska E., Łapiński Ł., Skowron A.; Wydawnictwo
Medpharm Polska;
6. Poradnik dotyczący interpretacji spontanicznych zgłoszeń przypadków podejrzewanych działań
niepożądanych leków 30 styczeń 2017 r. Wydział ds. inspekcji, nadzoru nad bezpieczeństwem
stosowania produktów leczniczych u ludzi i komisji EMA/749446/2016 Zmiana nr 1
7. <http://www.urpl.gov.pl> Monitorowanie Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych
8. Najwyższa Izba Kontroli, MONITOROWANIE NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ LEKÓW,
Informacja o wynikach kontroli, LPO 430.001.2020 Nr ewid. 164/2020/P/19/097/LPO;
<https://www.nik.gov.pl/plik/id,23133,vp,25839.pdf>
9. Wielą-Hojeńska A., Łapiński Ł., Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki
ekonomiczne, tom 66, nr 4, 2010, Farmacja Polska
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Xarelto, tabl. powł. Podmiot odpowiedzialny Bayer AG;
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, podmiot
odpowiedzialny Merck Europe B.V.;
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Iomeron 350, 400; Roztwór do wstrzykiwań, 350-400 mg
jodu/ml podmiot odpowiedzialny Bracco Imaging Deutschland GmbH;
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Oxaliplatinum Accord, Koncentrat do sporządzania roztworu
do infuzji, 5 mg/ml, podmiot odpowiedzialny Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.;
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ultravist 370, Roztwór do wstrzykiwań, 768,86 mg/ml,
Podmiot odpowiedzialny: Bayer AG;
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Comirnaty, Koncentrat do sporządzania dyspersji do
wstrzykiwań, podmiot odpowiedzialny: BioNTech Manufacturing GmbH;
16. Medycyna praktyczna;dla pacjenta;onkologia;wszystko o nowotworach;leczenie systemowe; 2014;
<https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/leczenie/84482,leczenie-systemowe>

17. Nittner-Marszalska M., Bochenek G., Bodzenta-Łukaszyk A., Nadwrażliwość na jodowe środki kontrastowe. Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego; *Alergologia Polska* 2018, 5, 1:51-57;

** Dane źródłowe udostępnione w pracy za zgodą Dyrektora Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Białymstoku*