

Daria SCHETZ^{1,2}
Jacek SEIN ANAND^{1,3}

Postawy pomorskich lekarzy wobec obowiązku raportowania niepożądanych działań produktów leczniczych

Physician attitudes toward the reporting of adverse drug reactions on the Pomeranian region

¹Pomorskie Centrum Toksykologii
Kierownik:
Dr n. med. *Wojciech Waldman*

²Katedra i Zakład Farmakologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Ivan Kocić*

³Zakład Toksykologii Klinicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Dr hab. n. med. *Jacek Sein Anand*

Dodatkowe słowa kluczowe:
działania niepożądane
produkty lecznicze
farmakowigilancja
lekarze
województwo pomorskie

Additional key words:
adverse drug reactions
pharmacovigilance
physicians
Pomeranian region

Wstęp: Celem badania było poznanie opinii oraz wiedzy lekarzy na temat systemu monitorowania działań niepożądanych leków (DNL) oraz ustalenie, jak często zgłaszali oni niepożądane objawy po ich zaobserwowaniu u swoich pacjentów. **Materiał i metody:** W badaniu posłużono się samodzielnie skonstruowanym kwestionariuszem ankiety, który został wypełniony przez 62 lekarzy. **Wyniki:** Analiza wyników badań wskazała na brak świadomości lekarzy na temat istotnej roli, jaką odgrywa monitorowanie DNL w procesie poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Ponadto zdecydowana większość badanych, mających świadomość wagi zgłaszania DNL, przyznała, że nigdy żadnej reakcji niepożądanej nie zgłosiła. Jako jeden z głównych czynników zniechęcających do zgłaszania niepożądanych reakcji respondenci wymienili skomplikowany i mało przejrzysty formularz zgłoszeniowy, a także brak pewności tego czy reakcja była rzeczywiście wywołana stosowanym lekiem. **Wnioski:** W celu poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii w Polsce konieczne jest podjęcie szeroko zakrojonych działań informacyjno-edukacyjnych zmierzających do ukazania istotnej roli monitorowania DNL, a także usprawnienie i ułatwienie sposobu zgłaszania DNL przez pracowników ochrony zdrowia.

Introduction: The purpose of the study was to explore the attitudes and knowledge about Pharmacovigilance (PhV) and determine the frequency of ADRs reporting by physicians. **Materials and methods:** This was a questionnaire based survey filled in by 62 physicians. **Results:** The study has shown the lack of awareness of doctors about important role of adverse drug reporting in drug safety. Moreover, the majority of physicians who are aware how important is the PhV admitted, that they have never reported such reactions in the past. According to physicians, the main factors that discouraged them from reporting such reactions were unclear "yellow card", and a lack of confidence, whether the reaction was indeed caused by a drug. **Conclusions:** In order to improve the safety of the drugs there is a need to show important role of adverse reactions reporting for public safety and make clear and easy procedures to report ADRs.

Wstęp

Ważnym czynnikiem warunkującym pomyslny przebieg leczenia farmakologicznego jest bezpieczne i racjonalne stosowanie leków. W celu poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii, coraz większy nacisk kładzie się na rozwój i doskonalenie systemu farmakowigilancji (*Pharmacovigilance*, PhV), tj. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii [1].

Zadaniem PhV jest zbieranie, analiza oraz ocena spontanicznych raportów, opisujących podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych leków (DNL) oraz innych zagrożeń, na które narażony jest pacjent poddany terapii określonym farmaceutykiem [1].

Ta stosunkowo nowa nauka dostarcza nie tylko informacji na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem leków, ale pozwala również na wczesne podjęcie środków

zapobiegawczych, celem zapobieżenia ich występowaniu w przyszłości [1].

Za koniecznością sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii przemawia także fakt nieustannego pojawiania się nowych doniesień na temat ryzyka zachorowalności i/lub śmiertelności na skutek stosowania leków obecnych na rynku nawet od wielu już lat [2]. Najlepszym tego przykładem okazało się zawieszenie w 2013 r. przez Komitet ds. Oceny Ryzyka (PRAC) Amerykańskiej Agencji Leków (FDA), pozwolenia na dopuszczenie do obrotu hydroksytyloskrobii (HES). Decyzja zapadła po stwierdzeniu faktu, że u niektórych pacjentów lek ten może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek, niebezpiecznych krwotoków oraz śmiertelności [3].

Należy tu jednak z całą mocą podkreślić, że im lek dłużej znajduje się w obrocie, tym lepiej znane są niebezpieczeństwa związa-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Daria Schetz
ul. Kartuska 4/6
80-104 Gdańsk
Tel. +48 58 682 19 39
E-mail: dariaschetz@gumed.edu.pl

ne z jego stosowaniem.

Za koniecznością monitorowania bezpieczeństwa dopuszczonych do obrotu leków przemawiają także inne argumenty, w tym m.in.:

- Badania kliniczne nowych leków odbywają się wyłącznie na małej grupie pacjentów. Możliwość ekstrapolowania tych danych na populację generalną jest więc ograniczona. Mając na uwadze małą grupę kontrolną szczególnie trudno wykrzyczyć rzadkie lub będące konsekwencją wystąpienia interakcji z innymi lekami, czy chorobami współistniejącymi reakcji [4,5].

- Nie wszystkie działania niepożądane wynikają z farmakologicznego mechanizmu działania leku. Stwierdzono szereg zdeterminowanych osobniczo różnic w działaniu farmaceutyków, w tym np. polimorfizm genów kodujących enzymy uczestniczące w ich metabolizmie. Wiele reakcji idiosyncratycznych leży u podłoża właśnie wspomnianego wyżej zaburzenia [6,7].

- Wyłonienie populacji szczególnie narażonej na wystąpienie powikłań leczenia pozwala zapobiegać im w przyszłości.

- Według licznych danych od 30% do 60% działań niepożądanych można zapobiec. Prewencja jest jednak możliwa wyłącznie wtedy, gdy znany jest czynnik ryzyka [8].

Działania niepożądane

Według aktualnie obowiązującej definicji, działaniem niepożądanym leku jest każda niekorzystna i niezamierzona reakcja występująca po przyjęciu środka leczniczego [9].

W myśl powyższej definicji, do reakcji niepożądanych zalicza się także te, które są rezultatem przyjęcia przez pacjenta wyższych, niż określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), dawek farmaceutyków (tzn. ostre zatrucia lekami).

Pomimo dużego zaangażowania krajów Unii Europejskiej w doskonalenie strategii PhV, zgłaszanie DNL na terenie Polski plasuje się nadal na bardzo niskim poziomie. Co gorsze niemal połowa procedur terapeutycznych stosowanych w naszym kraju nie ma potwierdzonej skuteczności klinicznej w myśl zasad medycyny opartej na faktach (EBM) [10].

Warto podkreślić, że polskie ustawodawstwo narzuca obowiązek zgłaszania DNL lekarzom, farmaceutom oraz pielęgniarkom. Powinno się to odbywać w postaci tzw. „raportów spontanicznych” [11,12]. Warto podkreślić, że możliwość zgłoszenia DNL

Tabela I

Opinia na temat tego, jakie osoby powinny posiadać uprawnienia do przekazywania raportów opisujących podejrzenie wystąpienia niepożądanych reakcji po lekach.

Opinion who should be eligible to report ADRs after drug administration.

Osoby, które powinny być uprawnione do raportowania DNL

Lekarze	87% (54)
Farmaceutyci	79% (49)
Pielęgniarki	43% (27)
Pacjenci	9% (6)

mają także pacjenci [13].

Niestety pomimo opracowania w Polsce w latach dziewięćdziesiątych projektu utworzenia zdecentralizowanego systemu monitorowania działań niepożądanych, do chwili obecnej widoczny jest brak wewnętrznej organizacji tego systemu.

Model zdecentralizowany zakładał istnienie Ośrodków Regionalnych funkcjonujących na terenie danego województwa, których zadaniem miała być analiza bezpieczeństwa farmakoterapii na danym terenie.

W następnej kolejności Ośrodki miały przekazywać raporty tzw. Ośrodkowi Centralnemu, który znajduje się w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych.

W województwie pomorskim jednostka pełniąca funkcję Ośrodka Regionalnego powstała dopiero w 2013 r. Do tego czasu zgłaszanie DNL w Gdańsku okazało się najniższe w porównaniu z innymi dużymi polskimi miastami, takimi jak: Kraków, Wrocław, Warszawa, Szczecin, Łódź czy Katowice [14].

Raporty

Zgłaszanie niepożądanych reakcji nie powinno ograniczać się do przypadków, w których przekazujący raport ma pewność, że za wywołanie objawów rzeczywiście odpowiedzialny jest dany lek. Często ustalenie związku przyczynowo-skutkowego możliwe jest dopiero po uzyskaniu wielu raportów opisujących objawy niespecyficzne i trudne do przypisania danemu środkowi leczniczemu.

Szczególnie istotne znaczenie mają raporty opisujące:

- Ciężkie DNL (np. pogorszenie stanu ogólnego pacjenta, konieczność lub przedłużenie hospitalizacji, działanie teratogenne, zgon pacjenta).

- Leki oznaczone symbolem odwróconego, czarnego trójkąta. Jest to nowa procedura, obowiązująca we wszystkich krajach UE (od stycznia 2013 r. także i w Polsce). Jej celem jest ułatwienie rozpoznawania leków, w przypadkach których monitorowanie niepożądanych reakcji jest najbardziej istotne. Zwykle symbolem odwróconego trójkąta oznaczone są nowe farmaceutyki te, które zostały dopuszczone do obrotu warunkowo, jak również leki biologiczne [15].

- Dotychczas nieznanie DNL.

- DNL występujące u dzieci, kobiet w ciąży i pacjentów w wieku geriatrycznym.

- DNL pojawiające się u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek i/lub wątroby.

- Reakcje pojawiające się w odpowiedzi na: leczenie nową substancją czynną lub postacią leku, nowe połączenia czy nowe

wskazania do stosowania leków.

Warto podkreślić, że DNL, które opisują częste, dobrze poznane i udokumentowane reakcje są także niezwykle istotne i wymagają zgłaszania. Ich gromadzenie w celach statystycznych może dla przykładu pozwolić wyłonić przedstawiciela danej grupy leków, którego stosowanie jest np. bardziej korzystne w danej populacji.

Materiał i metody

Celem badania było poznanie opinii oraz wiedzy lekarzy na temat systemu monitorowania niepożądanych działań leków oraz ustalenie, częstości ich zgłaszania.

Badanie przeprowadzono w okresie od czerwca do lipca 2013 r.

Do badań wykorzystano kwestionariusz zawierający 9 pytań jednokrotnego oraz wielokrotnego wyboru. Respondenci zostali poinformowani o celu badania i poproszeni o anonimowe wypełnienie ankiety.

Do badań ankietowych zakwalifikowano 80 lekarzy pracujących na terenie województwa pomorskiego. Osiemnaście osób odmówiło wzięcia udziału w badaniu. Do ostatecznej analizy włączono 62 lekarzy.

Celem opracowania statystycznego posłużono się testem nieparametrycznym χ^2 .

Wyniki

Spośród 62 osób biorących udział w badaniu 60% (37 osób) stanowili mężczyźni, a 40% (25 osób) kobiety. Wiek badanych wahał się od 30 do 56 (średnio 38) lat.

Wszyscy respondenci potwierdzili czynne wykonywanie zawodu lekarza.

Zdaniem aż 87% badanych, do przekazywania raportów opisujących podejrzenie wystąpienia niepożądanej reakcji powinni być uprawnieni wyłącznie lekarze. Dla odmiany pielęgniarki oraz farmaceuci powinni posiadać wspomniane uprawnienia według odpowiednio: 43% i 79% respondentów.

Zaledwie 9% lekarzy uznało, że pacjenci powinni mieć prawną możliwość do zgłaszania DNL (Tab. I).

Zdaniem odpowiednio: 21% i 40% lekarzy biorących udział w badaniu monitorowanie DNL odgrywa „bardzo istotną” i „istotną” rolę w poprawie bezpieczeństwa farmakoterapii. Niestety aż 34% probantów miało na ten temat odmienne zdanie, zaś 5% nie potrafiło na nie w ogóle odpowiedzieć (Tab. II).

Aż 67% lekarzy, którzy uważali, że zgłaszanie DNL ma bardzo istotne znaczenie, zdecydowanie częściej zgłaszali takie reakcje niż osoby, dla których rola systemu PhV była mniej istotna.

Niestety nawet osoby, które były świadome wagi monitorowania niepożądanych reakcji, przyznawały, że jeszcze nigdy ich nie zgłosiły (odpowiedzi takiej udzieliło aż

Tabela II

Opinia na temat wagi monitorowania DNL dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii.

The significance of the adverse drug reactions monitoring and its impact on drug safety.

Znaczenie monitorowania DNL							
Bardzo istotne		Istotne		Nie istotne		Brak zdania	
N	%	N	%	N	%	N	%
13	21	25	40	21	34	3	5

57% lekarzy (Tab. III). Nieco więcej niż połowa badanych osób (54%), które uważały, że zgłaszanie niepożądanych reakcji polekowych nie ma istotnego znaczenia dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii przyznało, że rzadko je zgłaszało ośrodkom monitorującym (Tab. III).

Zdecydowana większość badanych lekarzy (>90%), udzieliło prawidłowej, twierdzącej odpowiedzi na pytanie, czy istotne z punktu widzenia PhV są raporty opisujące ciężkie działania niepożądane, występujące po nowych lekach, zaobserwowane u dzieci lub kobiet w ciąży.

Dla odmiany zaledwie 51% badanych uznało, iż istotne są także zgłoszenia opisujące wystąpienie DNL u osób w wieku podeszłym.

Niepokój powinien także budzić fakt, że aż 67% ankietowanych zbagatelizowało konieczność raportowania reakcji niepożądanych z udziałem leków oznaczonych symbolem odwróconego, czarnego trójkąta, a 54% osób uznało, że niepotrzebne jest zgłaszanie DNL w przypadku nowych postaci leków (Ryc 1).

Jako główne przyczyny niechęci lekarzy do zgłaszania DNL respondenci wymieniali mało przejrzysty formularz zgłoszeniowy (79%), brak pewności, czy niekorzystna reakcja pacjenta była rzeczywiście wywołana podejrzanym lekiem (77%), jak również to, że wypełnienie raportu jest czasochłonne (54%).

Stosunkowo częstą przyczyną zaniechania wypełnienia zgłoszenia był także brak pewności, jakie informacje są istotne aby zgłoszenie można było uznać za ważne (51%). Warty podkreślenia jest także fakt, że prawie 50% lekarzy niechętnie zgłaszała reakcje niepożądane z udziałem leków OTC (ang. "Over the counter" - leki dostępne bez recepty).

Istotne było także to, że aż 38% lekarzy zniechęcało do przekazywania raportów problem z opisaniem objawów niepożądanych, które u pacjenta wystąpiły (Ryc. 2).

Niemal wszyscy respondenci stwierdzili (98%), że najważniejszym czynnikiem utrudniającym zgłoszenie niepożądanej reakcji było stosowanie przez pacjenta jednocześnie innych leków. Istotnym problemem w praktyce klinicznej było również odróżnienie reakcji niepożądanej po leku od objawów klinicznych typowych dla jednostki chorobowej z powodu której pacjent go stosował. Na problem ten wskazało aż 62% probantów biorących udział w ankiecie (Tab. IV).

Aż 31% respondentów było przekonanych, że lekarz nie ma wynikającego z przepisów prawa obowiązku zgłaszania niepożądanych objawów polekowych. Niepokój budzi także fakt, że aż 69% nie miało świadomości tego, że do DNL zalicza się także brak efektu terapeutycznego po podaniu farmaceutyku. Zdecydowana większość, gdyż aż 90% lekarzy, miała świadomość, iż aby zgłosić objawy uboczne, nie jest konieczne posiadanie pewności, czy rzeczywiście były one wywołane stosowanym lekiem. Niestety zaledwie 63% respondentów zdawała sobie sprawę z tego, iż należy zgłaszać zaobserwowane przypadki wystąpienia interakcji leków z alkoholem lub pożywieniem, a 55%, że należy zgłaszać DNL będące konsekwen-

Tabela III

Zależność pomiędzy częstością raportowania zaobserwowanych przypadków wystąpienia DNL a opinią na temat znaczenia zgłaszania takich reakcji dla poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii.

Importance of ADRs reporting from the PhV point of view and its impact on frequency of ADRs reporting.

Opinia na temat znaczenia zgłaszania DNL	Częstość raportowania zaobserwowanych przypadków wystąpienia DNL							
	Często		Rzadko		Nigdy		Łącznie	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Bardzo istotne	10	67	2	8	1	5	13	21
Istotne	5	33	8	31	12	57	25	40
Nie istotne	0	0	14	54	7	33	21	34
Brak zdania	0	0	2	7	1	5	3	5
Łącznie	15 (24%)	100	26 (42%)	100	21 (34%)	100	62	100

Poziom istotności: $\alpha = 0,05$, wartość statystyki: $\chi^2 = 31,87$, liczba stopni swobody: $k = 6$, wartość graniczna: $\chi^2_{\alpha} = 12,59$. $\chi^2 > \chi^2_{\alpha}$

Tabela IV

Najczęstsze czynniki utrudniające rozpoznanie DNL.

The factors that can cause a problem with ADRs detection.

Najczęstsze czynniki utrudniające rozpoznanie DNL	
Stosowanie przez pacjenta kilku leków jednocześnie	98% (59)
Odróżnienie DNL od objawów choroby podstawowej	62% (32)
Niejasny opis dolegliwości przez pacjenta, problem z definiowaniem i nazewnictwem objawów	30% (19)
Brak zaufania do pacjenta zgłaszającego objawy	24% (15)

Tabela V

Pytania oceniające wiedzę na temat systemu monitorowania DNL.

Knowledge of the doctors towards PhV.

Analiza wiedzy respondentów na temat systemu monitorowania DNL	Tak Liczba (%)	Nie Liczba (%)
Czy lekarz ma obowiązek zgłaszać DNL?	43 (69)	19 (31)
Znajomość tego gdzie przekazuje się raport	55 (89)	7 (11)
Czy wszystkie ciężkie DNL powinny być zgłaszane?	36 (58)	26 (42)
Czy istotne jest wskazanie nazwy handlowej leku?	44 (71)	18 (29)
Czy jako DNL można uznać brak działania terapeutycznego?	19 (31)	43 (69)
Czy żeby zgłosić DNL trzeba mieć pewność, że reakcja była wywołana stosowanym lekiem?	6 (10)	56 (90)
Czy „nowe” leki są bardziej bezpieczne?	3 (5)	59 (95)
Czy należy zgłaszać zaobserwowane przypadki interakcji leków z alkoholem lub pożywieniem?	39 (63)	23 (37)
Czy należy zgłaszać DNL będące konsekwencją przedawkowania leku?	34 (55)	28 (45)

cją przedawkowania leku (Tab. V).

Omówienie

W krajach UE, w tym także w Polsce, obowiązek raportowania niepożądanych reakcji polekowych spoczywał początkowo na lekarzach i farmaceutach (11, 12). W celu usprawnienia systemu wiele krajów, w tym także Polska (od 2013 r.), umożliwiło zgłaszanie DNL także pielęgniarcom i pacjentom (15). Pomimo dużego sceptycyzmu środowiska medycznego, wieloletnie obserwacje potwierdziły, że pacjent, jako osoba w największym stopniu oczekująca korzystnego przebiegu leczenia, pełni istotną funkcję w zgłaszaniu wszelkich zaobserwowanych i niepokojących objawów towarzyszących terapii lekiem (16).

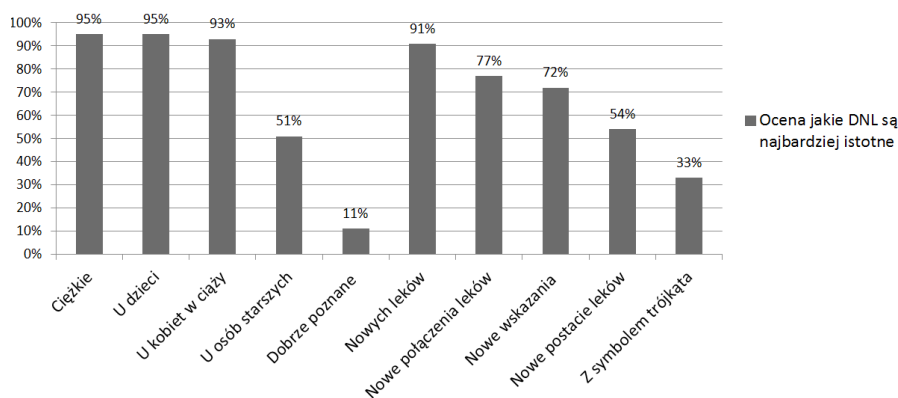
Umożliwienie zgłaszania DNL pacjentom, przyczyniło się w rezultacie do istotnego wzrostu liczby otrzymywanych raportów przez ośrodki monitorujące reakcje

niepożądane (13). Ponadto, okazało się, że opisywane przez pacjentów w raportach DNL, nie odbiegają daleko od raportów przekazywanych przez lekarzy czy farmaceutów (17). Odwołując się do wyników badania własnego, należy uznać, iż zdaniem lekarzy rola pacjentów w raportowaniu DNL była mało istotna. Duży niepokój powinien budzić także fakt braku świadomości znacznego odsetka lekarzy wobec istotnej roli, jaką odgrywa monitorowanie DNL w procesie poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii. Co gorsze, aż 34% lekarzy świadomych wagi zgłaszania DNL przyznało, że nigdy żadnej reakcji nie zgłosiło.

Jednym z głównych czynników zniechęcających do zgłaszania reakcji niepożądanych okazał się wg respondentów skomplikowany i mało przejrzysty formularz zgłoszeniowy.

Choć przejrzystość polskiego formularza może budzić liczne zastrzeżenia, niemniej

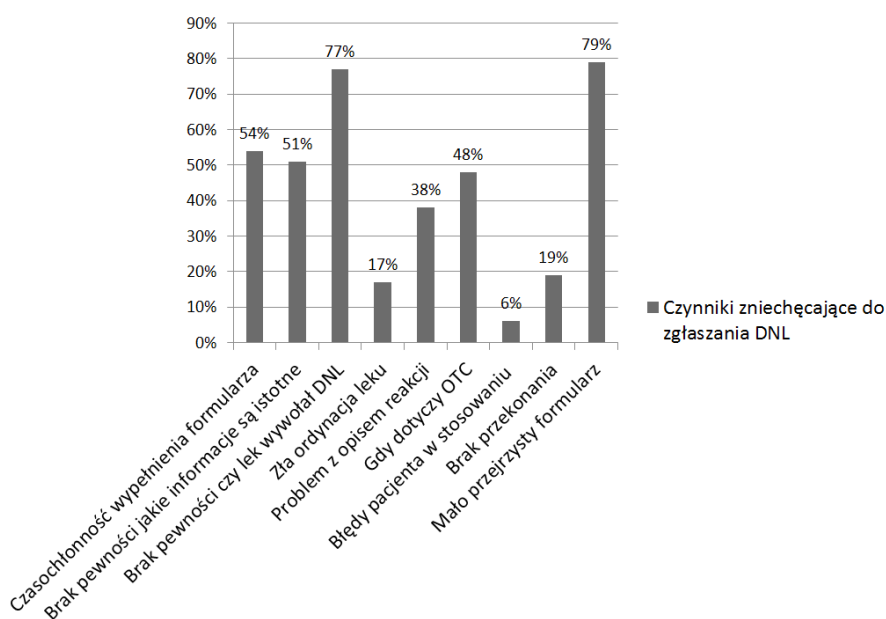
Ocena jakie DNL są najbardziej istotne



Rycina 1

Ocena tego jakie działania niepożądane wydają się najbardziej istotne z punktu widzenia farmakowigilancji (PhV). Knowledge which ADRs are important from the PhV point of view.

Czynniki zniechęcające do zgłaszania DNL



Rycina 2

Czynniki zniechęcające badanych do zgłaszania DNL. The factors that discourage physicians from ADRs reporting.

niektóre polskie ośrodki regionalne (np. w województwie pomorskim) stwarzają możliwość przekazania zgłoszenia reakcji niepożądanego w formie opisowej - mailowo lub telefonicznie.

Kolejną przyczyną zniechęcającą do zgłaszania DNL był brak pewności tego, czy objawy były rzeczywiście wywołane stosowanym przez pacjenta lekiem. Argument ten wydaje się być również mało przekonujący, biorąc pod uwagę fakt, że aż 90% z nich było świadomych braku konieczności posiadania pewności o istnieniu związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowanym lekiem a objawami klinicznymi.

Ankietowani słusznie zwrócili uwagę na duży problem w praktyce klinicznej, jaki stwarzało ustalenie, który z leków mógł być odpowiedzialny za wywołanie szkodliwych objawów podczas leczenia kilkoma farmakotykami. Liczne badania potwierdziły, że w czasie stosowania kilku leków jednocześnie częściej dochodziło do wystąpienia powikłań, a także trudniej było ustalić, który z nich

wywołał objawy niepożądane (14).

Niepokojący okazał się także sceptycyzm respondentów dotyczący potrzeby zgłaszania reakcji niepożądanych z udziałem leków OTC. W Polsce dostępnych jest wiele leków tej grupy, a według piśmiennictwa są one często nadużywane (18). Część z nich może powodować szereg zagrażających powikłań zdrowotnych, takich jak np. zespół *Stevens-Johnsona* po NLPZ, czy też agranulocytoza indukowana metamizolem sodu.

Ciężko wytłumaczyć ponadto, dlaczego blisko połowa ankietowanych uważała, że raportowanie DNL jest mniej istotne, gdy występuje u pacjentów w wieku geriatrycznym. Powszechnym zjawiskiem we wspomnianej populacji bywa wielolekowość oraz występowanie związanych z wiekiem zmian inwazyjnych układów i narządów. Zwiększa to oczywiście ryzyko występowania powikłań leczenia [18]. Można jedynie przypuszczać, że przyczyną może tu być wskazany we wcześniejszym pytaniu przez blisko 100%

badanych brak pewności, który z leków wywołał niekorzystne objawy kliniczne lub przekonanie o tym, że u pacjentów starszych występowanie powikłań farmakoterapii jest zjawiskiem naturalnym.

Wnioski

W celu poprawy bezpieczeństwa farmakoterapii w Polsce konieczne jest podjęcie szeroko zakrojonych działań informacyjno-edukacyjnych zmierzających do ukazania istotnej roli monitorowania DNL, a także usprawnienie i ułatwienie sposobu zgłaszania DNL przez pracowników ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

1. **Wiela-Hojeńska A, Jaźwińska-Tarnawska E:** Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farm Pol.* 2009; 65: 725-732.
2. **Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, et al:** Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
3. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 11 lipca 2013 roku w związku z decyzjami Głównego Inspektora Farmaceutycznego zakazującymi wprowadzania do obrotu roztworów infuzyjnych zawierających hydroksyetyloskrobie. Dostępne na: www.urpl.gov.pl
4. **Ivy SP, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L:** Approaches to phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: a report from the clinical trial design task of national cancer institute investigational drug steering committee. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 1726-1736.
5. **Vlahakes GJ:** The value of phase IV clinical testing. *N Engl J Med.* 2006; 354: 413-415.
6. **Bhattacharya S:** The facts about penicillin allergy: a review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1: 11-17.
7. **Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS:** The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2234-2240.
8. **Olivier P, Boulbes O, Tubery M, Laugue D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M:** Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. *Drug Saf.* 2002; 25: 1035-1044.
9. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.
10. **Kocić I, Stewart D:** Clinical pharmacist prescribing: how far should we go. *EJHP Practice.* 2011; 17: 34-35.
11. Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry ze zm., (Dz.U. z 1997r. Nr 28 poz. 152).
12. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 r. w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (Dz.U. Nr 47 poz. 405).
13. **Egberts ACG, Smulders M, de Koning FHP, Meyboom RHB, Leufkens HGM:** Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ* 1996; 313: 530-351.
14. **Arcab A, Budny M, Gospodarczyk M, Maciejczyk A, Marcinkowska M, i wsp:** *Biuletyn Leków.* URPL. 2011; 1: 9-15.
15. EMA/245297/2013. Dostępne na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf data odczytu: 14.10.2014 r.
16. **Shah BM, Hajjar ER:** Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012; 28: 173-186.
17. **Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA:** Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of publications: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63: 148-153.
18. **Cielecka-Piontek J, Rajska-Neumann A, Wiczorowska-Tobis K:** Wielolekowość w populacji geriatrycznej. *Nowiny Lek.* 2006; 75: 13-17.