

Rola farmaceuty w nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii

The role of the pharmacist in pharmacovigilance

Łucja Zielińska, Magdalena Cerbin-Koczorowska

Katedra i Zakład Edukacji Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *pharmacovigilance*) jest istotnym elementem opieki zdrowotnej, w skład którego wchodzi monitorowanie działań niepożądanych. Niezbędny okazuje się być udział przedstawicieli opieki zdrowotnej w tym procesie. Farmaceuta jest obecnie szeroko dostępnym przedstawicielem zawodów medycznych, który posiada obszerną wiedzę z zakresu zdrowia i farmakoterapii, przez co ma on możliwość monitorowania występowania działań niepożądanych leków u pacjentów. Stało się to podstawą włączenia farmaceuty do systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dając aptekarzom nowy obowiązek raportowania działań niepożądanych. Badania wskazują, że uczestnictwo farmaceutów w tym procesie jest niezbędne, ponieważ dostarczają oni dodatkowych informacji niezawartych w raportach formułowanych przez przedstawicieli innych zawodów medycznych. Niestety udział aptekarzy w procesie monitorowania działań niepożądanych wydaje się być wciąż niewystarczający. (*Farm Współ 2017; 10: 177-183*)

Słowa kluczowe: działania niepożądane, monitorowanie działań niepożądanych, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Summary

Pharmacovigilance is an essential element of health care, which includes monitoring for adverse events. The contribution of health care representatives in this process is necessary. The pharmacist is now widely available representative of the medical profession, who has an extensive knowledge of health and pharmacotherapy and has the ability to monitor the occurrence of adverse drug reactions in patients. This became the basis for introducing the pharmacists into the system of pharmacovigilance giving them a new obligation to report adverse drug reactions. Many studies indicate that participation of pharmacists in this process is necessary because they provide additional information, not reported by other medical professionals. Unfortunately, pharmacists' participation in the monitoring of adverse drug reactions is still insufficient. (*Farm Współ 2017; 10: 177-183*)

Keywords: adverse drug reactions, monitoring of adverse drug reactions, pharmacovigilance

Wstęp

W związku ze zmniejszającą się liczbą praktyk lekarskich realizujących świadczenia finansowane w ramach środków publicznych [1] pacjenci rozpoczęli poszukiwania rozwiązań dla borykających

ich problemów zdrowotnych na własną rękę. Bardzo często poszukują informacji na ich temat w Internecie, po czym stosują preparaty dostępne bez recepty (ang. *over-the-counter, OTC*). Rosnąca powszechność zjawiska samoleczenia niesie ze sobą ryzyko coraz częstszego

występowania działań niepożądanych leków (DNL) [2,3].

Opisana sytuacja sprawia, że farmaceuci, jako najłatwiej dostępni przedstawiciele zawodów medycznych, zyskali nową rolę, ale i obowiązek włączenia się w prace systemu monitorowania działań niepożądanych [2]. Ich odpowiednie zaangażowanie prowadzi zaś do zwiększenia bezpieczeństwa stosowanych leków [4].

Działania niepożądane

Według przepisów zawartych w Ustawie Prawo Farmaceutyczne [5] działaniem niepożądanym leku nazywamy każde niekorzystne i niezamierzone działanie tego produktu, występujące po zastosowaniu jakiegokolwiek jego dawki. Zapis w Ustawie Prawo Farmaceutyczne wskazuje, że niepożądane działanie leku należy utożsamiać również ze skutkami niewłaściwego stosowania produktu leczniczego, stosowania poza określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu warunkami, a także wynikające z jego przedawkowania czy błędu medycznego.

W nadzorze bezpieczeństwa farmakoterapii stosuje się następującą klasyfikację działań niepożądanych stworzoną przez Rawlinsa [6] (tabela I).

Niepożądane działania leków typu A – działania zależne od dawki (*augmented, drug actions*)

W tej grupie zawierają się najczęściej występujące i najlepiej poznane działania niepożądane, których występowanie można zaobserwować już na etapie badań klinicznych. Ich podstawową cechą charakterystyczną jest zależność od podanej dawki, a przez to ustępowanie po odstawieniu substancji leczniczej wraz z trwającym procesem jej eliminacji, np. hipoglikemia po stosowaniu leków przeciwcukrzycowych [7]. Do DNL typu A zaliczamy także interakcje występujące przy zastosowaniu dwóch lub więcej produktów leczniczych oraz interakcje leków z żywnością, w tym m.in. oddziaływanie pomiędzy antybiotykami tetracyklinowymi i produktami zawierającymi wapń [7,8].

Niepożądane działania leków typu B – niezależne od dawki (*bizarre, patient reactions*)

Zawarte w tej grupie działania niepożądane to ok. 25% wszystkich powikłań polekowych. Są to działania mające podłoże immunologiczne, przez co są trudnymi do przewidzenia reakcjami organizmu. Zahamowanie działania niepożądanego występuje jedynie w przypadku odstawienia leku [7,9].

Powikłania te można podzielić na grupy:

- Typ I – IgE-zależny – obrzęki naczynioruchowe oraz wstrząs anafilaktyczny.
- Typ II – IgG/IgMg-zależny – małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia.
- Typ III – zależny od kompleksów immunologicznych – choroba posurowicza.
- Typ IV – limfocytoszależna – kontaktowe zapalenie skóry [10].

W grupie DNL typu B zawiera się również idiosynkrazja, czyli uwarunkowana genetycznie reakcja na lek, występująca nawet po podaniu dawek subterapeutycznych, oraz reakcje pseudoalergiczne [7]. Ich obraz kliniczny jest podobny do reakcji typu pierwszego jednak nie jest on oparty na udziale immunoglobulin z klasy IgE [7]. Przykładami takich reakcji są np. alergiczne reakcje organizmu na kwas acetylosalicylowy czy antybiotyki β -laktamowe [9].

Niepożądane działania leków typu C – zależne od długiego stosowania (*chronic use*)

Do tej grupy należą DNL wywołujące tzw. choroby polekowe np. osteoporoza spowodowana długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, oraz uzależnienia od produktów leczniczych, w tym m.in. od środków przeciwszczepających [7].

Niepożądane działania leków typu D – działania opóźnione w czasie (*delayed*)

Są to DNL obserwowane od kilku miesięcy do kilkunastu lat po zakończeniu stosowania produktu leczniczego. Obserwowane działania to najczęściej działania teratogenne czy kancerogenne. Przykład stanowią również objawy kardiotoksyczności występujące nawet 15 lat po zakończonej terapii antybiotykami antracyklinowymi [6,7].

Niepożądane działania leków typu E – wywołane odstawieniem leku (*end of use*)

Niektóre środki farmakologiczne mogą powodować przyzwyczajenie organizmu do ich stosowania. Gwałtowne zaprzestanie zażywania leku może doprowadzić do zaostrzenia choroby. Za przykład może posłużyć stosowanie hormonów steroidowych, których gwałtowne odstawienie może prowadzić do niewydolności kory nadnerczy [6].

Tabela I. Podział działań niepożądanych wg Rawlinsa stosowany w nadzorze bezpieczeństwa farmakoterapii
Table I. The division of adverse drug reactions used in pharmacovigilance by Rawlins

Typ niepożądanego działania		Charakterystyka
A	ang. <i>augmented, drug actions</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zależne od dawki • możliwe do przewidzenia • obserwowane w trakcie badań klinicznych
B	ang. <i>bizarre, patient reactions</i>	<ul style="list-style-type: none"> • niezależne od dawki • trudne do przewidzenia działania • praktycznie niezgłaszane w badaniach klinicznych
C	ang. <i>chronic use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • zależne od długiego stosowania • bardzo często to choroby polekowe • niezgłaszane w badaniach klinicznych
D	ang. <i>delayed</i>	<ul style="list-style-type: none"> • opóźnione w czasie • działania teratogenne czy kancerogenne • niezgłaszane w badaniach klinicznych
E	ang. <i>end of use</i>	<ul style="list-style-type: none"> • wywołane odstawieniem leku • odstawienie leku powoduje nawrót choroby a nawet jej zaostrzenie
F	ang. <i>failure of therapy</i>	<ul style="list-style-type: none"> • brak skuteczności terapii

Niepożądane działania leków typu F – brak skuteczności terapii (*failure of therapy*)

W tej grupie znajdują się efekty związane z opornością na dany produkt leczniczy, takie jak oporności antybiotykowa [7].

Monitorowanie działań niepożądanych

WHO definiuje nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jako *naukę oraz działania związane z wykrywaniem, oceną, zrozumieniem i zapobieganiem szkodliwym skutkom lub jakimkolwiek innym problemom związanym z lekami* [11]. Proces ten obejmuje również wykrywanie czynników ryzyka oraz możliwości zaobserwowania powikłań polekowych, a także weryfikację zagrożeń i korzyści wynikających ze stosowania danej substancji leczniczej [4,12].

Impulsem do stworzenia systemu monitorującego działania niepożądane substancji leczniczych była tzw. „tragedia talidomidowa”. Dopiero po wystąpieniu powikłań na szeroką skalę odkryto, że substancja ta, stosowana u kobiet ciężarnych jako lek przeciwbólowy, posiada dwie izomeryczne formy, z czego jedna jest teratogenna. Opracowano wówczas system o nazwie *Programme for International Drug Monitoring*, którego celem było monitorowanie bezpieczeństwa stosowanych leków [4,13].

Konieczność monitorowania działań niepożądanych wynika z liczby zgonów będących następstwem

powikłań polekowych. Z danych przytoczonych przez Korzeniowską i wsp. [12] wynika, że DNL są usytuowane w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów i przyczyniają się do blisko 15% hospitalizacji. Z ekonomicznego punktu widzenia szacuje się, że leczenie DNL pochłania aż 20% nakładów finansowych przeznaczonych na opiekę zdrowotną. Przewiduje się jednocześnie, że monitorowanie oraz przekazywanie informacji o powikłaniach polekowych może aż o 60% zmniejszyć częstotliwość ich występowania [12].

Powikłania polekowe mogą być zgłaszane podczas badań klinicznych i porejestacyjnych prowadzonych przez firmy farmaceutyczne oraz spontanicznie przez pracowników służby zdrowia lub samych pacjentów [12].

Informacje zbierane podczas badań klinicznych dotyczą bardzo często powikłań polekowych związanych z mechanizmem działania leku. Pozostałe działania niepożądane ujawniają się podczas dłuższego stosowania preparatów przez pacjentów. Możliwe są wtedy do zaobserwowania łagodne działania niepożądane, interakcje z innymi lekami bądź pokarmem [12]. Podczas badań klinicznych trudne do zaobserwowania są rzadkie działania niepożądane. Stwierdzono, że aby podczas badań klinicznych zaobserwować działanie niepożądane występujące z częstotliwością 1:10 000 należy przebadac grupę 30 000 pacjentów. Ponadto, często czas prowadzenia badań klinicznych jest zbyt krótki, by umożliwić wykrycie chociażby DNL typu

C i D. Za przykład może posłużyć zespół Reya, który powiązano ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego dopiero po upływie wieku [13]. Jak zauważają Fontanarosa i wsp. [14], ponad połowa leków w chwili wprowadzenia na rynek jest obarczona ryzykiem występowania ciężkich DNL [14]. Są to działania niepożądane, które mogą spowodować zgon pacjenta, zagrożenie jego życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczne inwalidztwo, możliwe wystąpienie wad rozwojowych płodu lub są to inne DNL, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie [15].

W Polsce procedura zgłaszania DNL koordynowana jest przez Wydział Monitorowania Działañ Niepożądanych działający przy Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [4]. Jest on narodowym ośrodkiem kontrolującym system monitorowania DNL. W Polsce istnieją regionalne ośrodki zajmujące się nadzorem nad występowaniem powikłań polekowych, zlokalizowane m. in. w Poznaniu, Wrocławiu i Krakowie [13]. Ośrodki te współpracują regionalnie z placówkami medycznymi rejestrując występowanie działań niepożądanych leków zarejestrowanych w Polsce [12].

Pomimo że na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa obowiązek raportowania zaobserwowanych u pacjentów działań niepożądanych [16], to na podstawie raportów docierających do URPLW MiPB można ocenić, że liczba zgłoszeń jest wciąż mała [13].

Rola farmaceuty w procesie monitorowania działań niepożądanych

Farmaceuci odgrywają istotną rolę w zakresie gospodarowania produktami leczniczymi. Znajomość leków, kontrola ich jakości, nadzór nad ich prawidłowym przygotowaniem i przyjmowaniem stanowi podstawę wykonywania zawodu farmaceuty [17]. Wdrożenie systemu monitorowania DNL nałożyło na farmaceutów obowiązki sprecyzowane zarówno w Ustawie o Izbach Aptekarskich [18], jak i w Prawie Farmaceutycznym [5]. Odpowiedni udział farmaceutów w procesie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii może ułatwić weryfikację występowania działań niepożądanych u pacjenta, a przez to doprowadzić do podniesienia poziomu skuteczności leczenia i zarazem zmniejszenia występowania powikłań polekowych [4].

Jak zaznaczają Bushra i wsp. [6], udział farmaceuty w monitorowaniu DNL jest istotny z uwagi na posiadane przez nich kwalifikacje zawodowe. To właśnie absolwenci studiów farmaceutycznych są okreśłani mianem „ekspertów z zakresu wiedzy o leku”, posiadających szeroką wiedzę umożliwiającą skuteczne wykrywanie DNL [6]. Dlatego też farmaceuci zaangażowani w fachowe poradnictwo mają największą szansę wykrycia powikłań polekowych u pacjentów [17]. Na podstawie znajomości specyfiki farmakoterapii pacjenta oraz jego nawyków żywieniowych, farmaceuta może podjąć próbę oceny zależności pomiędzy występującymi objawami a przyjmowanymi lekami. Większe możliwości w tym zakresie mają farmaceuci, prowadzący z pacjentami regularne konsultacje [6], stąd jednym z czynników przyczyniających się do zwiększenia udziału farmaceuty w monitorowaniu bezpieczeństwa farmakoterapii może być upowszechnienie opieki farmaceutycznej (OF) [4,6].

Znaczenie włączenia farmaceuty w działania na rzecz podniesienia bezpieczeństwa farmakoterapii było przedmiotem wielu badań. W prace prowadzonych przez zespół pod kierunkiem Shulmana [19] wykazano, że na podstawie zaobserwowanych przez aptekarzy DNL i prowadzonych w oparciu o te spostrzeżenia konsultacji farmaceuty z lekarzem, modyfikacje w procesie terapeutycznym prowadziły do podniesienia jego bezpieczeństwa [19]. Van Grootheest i wsp. [20] wskazują wprawdzie, że jakość informacji klinicznych zawartych w raportach zgłaszanych przez lekarzy jest wyższa, zaznaczają jednak również, że te dostarczone przez farmaceutów dostarczają informacji dotyczących działań niepożądanych objawiających się na skórze i okolicach oczu, które są rzadziej wskazywane przez lekarzy. Farmaceuci dostarczają również wielu istotnych informacji z zakresu bezpieczeństwa stosowania leków dostępnych bez recepty.

Jak dowodzą wyniki badań prowadzonych w Holandii [20], gdzie farmaceuci pełnią istotną rolę w raportowaniu działań niepożądanych, ich udział jest niezwykle ważny. Raporty farmaceutów w Norwegii są cennym źródłem wiedzy o działaniach niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, podczas gdy raporty lekarskie opisują częściej działania niepożądane ze strony układu krążenia [21]. Raporty farmaceutów i lekarzy różnią się również pod względem ciężkości obserwowanych działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane są obserwowane głównie przez lekarzy, natomiast

farmaceuci zwracają uwagę na łagodniejsze DNL [21]. Ocenia się tym samym, że raporty zarówno farmaceutów pracujących w lecznictwie zamkniętym, jak i tych wykonujących swój zawód w aptekach otwartych są źródłem istotnych informacji [17].

Z badań prowadzonych w Wielkiej Brytanii wynika, że zdaniem blisko połowy farmaceutów zgłaszanie działań niepożądanych powinno być obowiązkiem zawodowym farmaceuty. Niestety tylko 1 na 4 aptekarzy deklaruje uczestnictwo w tym procesie [22]. Farmaceuci nie raportują zgłaszanych im przez pacjentów działań niepożądanych, ale również wykazują niewiedzę na temat samego systemu monitorowania działań niepożądanych oraz konieczności ich uczestnictwa w procesie [23,24]. Jednak, jak wskazują van Grootheest i wsp. [17], wraz z upływem czasu i rosnącym doświadczeniem w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wzrasta liczba raportowanych DNL nadsyłanych przez farmaceutów [17]. Są kraje gdzie udział farmaceuty w raportowaniu DNL jest znaczny. Wśród nich swoje miejsce znalazła Holandia, gdzie raporty farmaceutów pracujących w aptekach otwartych plasują się na poziomie ok. 40 %. Również farmaceuci pracujący w aptekach szpitalnych wykazują duży udział w raportowaniu powikłań polekowych, dzieje się tak w Stanach Zjednoczonych (68%) czy Kanadzie (88,3%) [25].

Znaczenie roli farmaceuty w ramach procesów monitorowania działań niepożądanych leków jest odmienne w różnych krajach i wynika często z pełnionej przez niego roli w strukturze systemu ochrony zdrowia. W Holandii farmaceuta pełni rolę konsultanta w zakresie DNL, uczestnicząc razem z lekarzami w Farmakoterapeutycznych Grupach Dyskusyjnych [17]. W krajach skandynawskich natomiast przedstawiciele tej grupy zawodowej nie są upoważnieni do raportowania działań niepożądanych. W Szwecji za zgłaszanie powikłań polekowych odpowiedzialni są pielęgniarki [17]. Farmaceuta w ramach podejmowanych działań, może jednak upowszechnić wiedzę z zakresu działań niepożądanych i bezpieczeństwa farmakoterapii wśród pozostałych członków personelu medycznego [26].

Niestety, w literaturze z zakresu bezpieczeństwa farmakoterapii mało uwagi poświęca się roli farmaceuty w tym procesie. Wyjątek stanowią Poston i Parish, którzy już w 1986 roku zwrócili uwagę na konieczność uczestnictwa farmaceuty w procesie monitorowania działań niepożądanych, w tym szczególnie

tych wynikających ze stosowania leków z kategorii OTC [17]. Obserwacje autorów znajdują potwierdzenie również w badaniach van Grootheest'a i wsp. [20], którzy wykazali, że farmaceuci przodują w raportowaniu działań niepożądanych leków dostępnych bez recepty oraz preparatów ziołowych.

W piśmiennictwie fachowym można jednocześnie znaleźć informacje o niewystarczającym doświadczeniu klinicznym farmaceuty niezbędnym dla efektywnego monitorowania DNL [17]. W Wielkiej Brytanii farmaceuta przed zgłoszeniem działania niepożądanego ma obowiązek konsultacji z lekarzem [20]. Okazuje się jednak, że wiedza absolwentów farmacji może uzupełnić kliniczne umiejętności lekarzy, stąd wnioskuje się, że współpraca obu zawodów może mieć kluczowe znaczenie w prawidłowym nadzorze nad bezpieczeństwem farmakoterapii [17]. Sami lekarze wśród osób odpowiedzialnych za raportowanie DNL wymieniają właśnie siebie (87%) oraz farmaceutów (79%) [27]. I choć, jak wynika z badań, farmaceuci niechętnie kontaktują się z lekarzami, obawiając się o pogorszenie już i tak nie najlepszych stosunków pomiędzy zawodami, lekarze są zainteresowani takową współpracą, ponieważ uważają, że może to przynieść wiele korzyści dla pacjenta oraz podnieść bezpieczeństwo farmakoterapii [28].

W Polsce wiedza farmaceutów na temat raportowania DNL jest niewielka i porównywalna ze stanem obserwowanym w innych krajach. Jak wskazują badania, aptekarze mają niewystarczający poziom wiedzy na temat aspektów prawnych dotyczących zgłaszania DNL, jak również nie wiedzą w jaki sposób można uzyskać formularz do składania raportów [29]. Tylko niewielki odsetek farmaceutów (8%) posiada wiedzę w tym zakresie na poziomie „dobrym”. Warto podkreślić, że zauważono wprost proporcjonalną zależność pomiędzy posiadaną przez farmaceutów specjalizacją a poziomem wiedzy na temat monitorowania DNL. Interesującym wydaje się fakt, że farmaceuci pracujących w prywatnych aptekach deklarują wyższy poziom wiedzy o raportowaniu powikłań polekowych niż farmaceuci zatrudnieni w aptekach sieciowych [29].

Badania Zimmermann i wsp. dowodzą, że jedynie 54% farmaceutów oraz 13% techników farmaceutycznych jest w stanie wskazać prawidłową definicję DNL. Co więcej, 1/3 badanych wskazuje jako definicję powikłań polekowych nieaktualny już termin, co świadczyć może o nieaktualnej wiedzy prezentowanej przez pracowników aptek [29].

Podsumowanie

Działania niepożądane leków są często niewykrywalne podczas prowadzenia badań klinicznych. Dotyczy to głównie łagodnych działań niepożądanych, działań związanych z interakcjami pomiędzy lekami i pożywieniem oraz powikłań polekowych występujących rzadko lub podczas dłuższego zażywania leków. Są one możliwe do wykrycia dopiero w trakcie długotrwałej terapii [12,13]. Zgłoszenia DNL nasyłane przez farmaceutów okazują się być równie istotnym źródłem danych oraz stanowią cenne uzupełnienie raportów lekarskich [25]. Pomimo iż farmaceuci posiadają zarówno wiedzę, jak i możliwość weryfikowania występowania DNL u pacjentów, ich zaangażowanie w proces monitorowania działań niepożądanych wydaje się być wciąż niezadawalające [30].

Jako że przytoczone powyżej badania dowodzą, na istotne znaczenie udziału farmaceutów w procesie monitorowania DNL, zasadnym wydaje się być przeprowadzenie analizy przyczyn niskiego udziału farmaceutów w tym procesie.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Łucja Zielińska

Katedra i Zakład Edukacji Medycznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Dąbrowskiego 79; 60-529 Poznań

☎ (+48 61) 854 69 00

✉ lucja.anna.zielinska@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Główny Urząd Statystyczny. Zdrowie i Ochrona Zdrowia w 2012 r. Warszawa: Zakład Wydawnictw Statystycznych; 2013. ISSN 2084-0470.
2. Brukiewicz P, Zagórny G. Koncepcja wprowadzenia opieki farmaceutycznej refundowanej w Polsce.[http://www.katowice.oia.pl/aktualnosci/koncepcja_wprowadzenia_opieki_farmaceutycznej_refundowanej_w_polsce] [pobrano:21 maja 2016, 15:40].
3. Szalotka K, Sikorska S. Opinia pacjentów o aptekach w Polsce – Raport z badań ankietowych. *Farm Pol.* 2007;10:423-9.
4. Zimmermann A. Apteka jako ośrodek świadczący opiekę farmaceutyczną. Warszawa: Wydawnictwo Farmapress, 2010. ISBN 978-83-905180-2-2.
5. Ustawa z dnia 6 września 2001 prawo farmaceutyczne z póź. zm. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381 [<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20011261381>] [pobrano: 21 maja 2016, 17:45].
6. Bushra R, Baloch SA, Jabeen A i wsp. Adverse drug reactions: factors and role of pharmacist in their prevention. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC.* 2015;27(3):702-6.
7. Wiela-Hojeńska A, Łapiński Ł. Niepożądane działania leków – rodzaje, podział, przyczyny i skutki ekonomiczne. *Farm Pol.* 2010;66:275-88.
8. Suliburska J. Doxycycline and food interactions. *Farm Wsp.* 2011;4:83-4.
9. deShazo RD, Kemp SF. Allergic Reactions to Drugs and Biologic Agents. *JAMA.* 1997;278(22):1895-906.
10. Jenerowicz D, Czarecka-Operacz M. Diagnostic difficulties in drug adverse reactions. *PDiA,* 2005; XXII 5: 233-8.
11. The Safety of Medicines in Public Health Programmes: Pharmacovigilance an essential tool [Internet]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf data wejścia: 8.06.2017.
12. Korzeniowska K, Balcer N, Jabłecka A. Monitorowanie działań niepożądanych leków metodą redukcji zagrożeń zdrowotnych. *Probl Hig Epidemiol.* 2009;90(2):222-5.
13. Wiela-Hojeńska A, Jaźwińska-Tarnawska E. Międzynarodowe i krajowe systemy monitorowania niepożądanych działań leków – ich rozpoznawanie i zgłaszanie. *Farm Pol.* 2009;65:725-32.
14. Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance--lack of vigilance, lack of trust. *JAMA.* 2004;292(21):2647-50.
15. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [www.urpl.gov.pl]. [cytowane 19 lipiec 2017; 15:20].
16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2003 w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Dz.U. 2003 nr 47 poz. 405 [<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20030470405>] [pobrano 22 maja 2016, 10:05].
17. van Grootheest K, Olsson S, Couper M, de Jong-van den Berg L. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(7):457-64.
18. Ustawa z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich z późn. zm Dz.U. 1991 nr 41 poz. 179 [<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU19910410179>] [pobrano: 21 maja 2016, 18:45].

19. Shulman JI, Shulman S, Haines AP. The prevention of adverse drug reactions—a potential role for pharmacists in the primary care team? *J R Coll Gen Pract.* 1981;31(228):429-34.
20. van Grootheest AC, van Puijenbroek EP, de Jong-van den Berg LTW. Contribution of pharmacists to the reporting of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(3):205-10.
21. Gedde-Dahl A, Harg P, Stenberg-Nilsen H i wsp. Characteristics and quality of adverse drug reaction reports by pharmacists in Norway. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(9):999-1005.
22. Green CF, Mottram DR, Rowe PH, Pirmohamed M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(1):81-6.
23. Toklu HZ, Uysal MK. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):556-62.
24. Vessal G, Mardani Z, Mollai M. Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. *Pharm World Sci.* 2008;31(2):183-7.
25. van Grootheest AC, de Jong-van den Berg LTW. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Soc Adm Pharm.* 2005;1(1):126-33.
26. Khalili H, Mohebbi N, Hendoiee N i wsp. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and post-clinical pharmacists' interventional study. *BMJ Open.* 2012;2:e000367.
27. Schetz D, Sein Anand J. Physician attitudes toward the reporting of adverse drug reactions on the Pomeranian region. *Przegl Lek.* 2015;72(9):475-8.
28. Kucukarslan S, Lai S, Dong Y i wsp. Physician beliefs and attitudes toward collaboration with community pharmacists. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* 2011;7(3):224-32.
29. Zimmermann A, Gaworska-Krzemińska A, Flis A. Adverse drug reporting in community pharmacy practice in the Pomeranian district in Poland. *Acta Pol Pharm.* 2016;73(5):1389-96.
30. Waszyk-Nowaczyk, Simon M. Problemy związane z wdrażaniem opieki farmaceutycznej w Polsce. *Farm. Pol.* 2009;65(10):713-6.