

OPINIA URPL

I. Przedmiot opinii

Przedmiotem niniejszej opinii jest pismo z dnia 20.02.2025 przesłane przez Pana dr inż. Pawła Wajssa w sprawie podjęcia działań w związku z zagrożeniem zdrowia publicznego wynikającym ze stosowania antagonistów receptorów muskarynowych (parasympatykolityków, tj. cholinolityków – przypis osoby sporządzającej opinię) oraz niewystarczającej komunikacji ze strony producentów, dystrybutorów, lekarzy i personelu medycznego na temat potencjalnych zagrożeń wynikających z ich stosowania. Do pisma przewodniego został dołączony skan oryginalnego artykułu naukowego pt. „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye” opublikowanego w 2024 r., w czasopiśmie *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology*, tom 11, numer 1, DOI: 10.24292/01.OT.300324.8, stanowiący tło i rdzeń argumentacji pisma przewodniego.

II. Podstawa faktyczna

Podstawą faktyczną do sporządzenia niniejszej opinii stanowi opis stanu faktycznego przedstawiony przez osobę sygnalizującą w piśmie przewodnim wraz z załączoną do pisma przewodniego publikacją.

III. Stan faktyczny

Zgodnie z pismem przesłanym przez Pana dr inż. Pawła Wajssa z Wydziału Energetyki i Paliw, Katedry Zrównoważonego Rozwoju Energetycznego Akademii Górniczo-Hutniczej im. Stanisława Staszica w Krakowie do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (zwanym w dalszej części URPL), został przekazany skan oryginalnego artykułu naukowego pt. „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye” opublikowanego w 2024 r. w czasopiśmie *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology*, tom 11, numer 1, DOI: 10.24292/01.OT.300324.8. W piśmie przewodnim autor publikacji podaje w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania w okulistyce wybranych leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych w związku z podwyższonym ryzykiem

narażenia pacjentów na uszkodzenia siatkówki w wyniku ekspozycji na promieniowanie słoneczne w przypadku rozszerzenia źrenicy (mydriasis) po zastosowaniu wspomnianych leków.

Co ciekawe, w piśmie przewodnim wymieniona została jedynie jedna grupa leków (cholinolityki), natomiast w publikacji przywoływane są przykłady leków zawierających substancje czynne także z innej grupy farmakoterapeutycznej, tj. z grupy sympatykomimetyków. Dlaczego w piśmie przewodnim autor zawęża zagrożenie wyłącznie do jednej grupy, jednocześnie wskazując jako podstawę tego zagrożenia publikację, w której powołuje się na leki złożone zawierające substancje czynne z dwóch różnych grup (cholinolityków i sympatykomimetyków), nie jest do końca jasne.

Konkludując swoje wątpliwości, autor pisma oraz publikacji zwraca się z prośbą o:

- 1) analizę wspomnianej publikacji naukowej oraz podjęcie działań mających na celu weryfikację bezpieczeństwa leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych,
- 2) objęcie patronatem społecznej kampanii Cover Eyes, co znacząco zwiększyłoby jej zasięg i skuteczność,
- 3) poinformowanie o podjętych działaniach oraz ewentualnych możliwościach współpracy w celu ochrony zdrowia publicznego.

IV. Analiza

Wstęp

Antagoniści muskarynowych receptorów cholinergicznym (leki cholinolityczne) stanowią grupę leków, której mechanizm działania opiera się na kompetycyjnym blokowaniu receptorów muskarynowych (M_1 do M_5), czego efektem jest przyspieszenie rytmu zatokowego serca, rozszerzenie oskrzeli, spowolnienie perystaltyki jelit, zmniejszenie napięcia mięśni gładkich, zmniejszenie wydzielania śluzu w oskrzelach i soków trawiennych w przewodzie pokarmowym oraz rozszerzenie źrenic. Z uwagi na wymienione wyżej działania leki cholinolityczne stosowane są w szerokim spektrum wskazań, między innymi w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy, stanów skurczowych przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i moczowych, bradykardii zatokowej, bloku przedsionkowo-komorowego, zapalenia tętnicy i ciała rzęskowego, a także w leczeniu postępującej krótkowzroczności oraz w badaniu dna oka [1–3].

Spośród wymienionych wyżej działań, rozszerzenie źrenicy i porażenie akomodacji oka, jako konsekwencja blokowania receptorów M_3 przez leki cholinolityczne oparte na substancjach czynnych takich jak atropina, tropikamid i cyklopentolat, od wielu lat jest standardowo stosowane w okulistyce do przeprowadzania badania dna oka i diagnostyki wad refrakcji [2–4].

Co ważne, leki cholinolityczne mogą występować w postaci produktów leczniczych jednoskładnikowych (wówczas zawierają jedną substancję czynną, np. w preparacie Atropinum Sulfuricum WZF 1% występuje wyłącznie atropina jako substancja czynna, a w Tropicamidum WZF 1% – krople do oczu, roztwór – wyłącznie tropikamid) lub złożonych, w których poza substancją czynną o działaniu cholinolitycznym mogą występować jedna lub dwie substancje czynne o innym mechanizmie działania. Krople do oczu Mydria Mac (wykorzystane jako przykład w publikacji autora) poza tropikamidem (cholinolitykiem) zawierają fenylefrynę sklasyfikowaną jako sympatykomimetyk, będącą selektywnym agonistą receptorów adrenergicznych α_1 . W efekcie fenylefryna pobudza postsynaptyczne receptory α_1 zlokalizowane w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych oraz tęczówki [5].

Niezależnie od tego, czy lek jest jednoskładnikowy czy złożony, każdy dopuszczony do obrotu produkt leczniczy poza zamierzonym efektem terapeutycznym może wykazywać działania niepożądane. Jednocześnie należy pamiętać, że wprowadzenie produktu leczniczego do obrotu wymaga od jego wytwórcy uzyskania odpowiedniego pozwolenia, które w Polsce wydawane jest przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych i poprzedzone jest koniecznością realizacji licznych procedur badawczych mających na celu m.in. zidentyfikowanie zagrożeń, jakie mogą wystąpić w wyniku lub podczas stosowania produktu leczniczego, oraz ustalenie właściwych schematów przeciwdziałania tym niebezpieczeństwom [6].

Uwrażliwienie na ryzyko pojawienia się nowych, wcześniej niezidentyfikowanych działań niepożądanych stanowi istotny problem kliniczny, dlatego podjęta przez autora tematyka szeroko rozumianego pharmacovigilance w okulistyce w publikacji pt. „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye” jest z całą pewnością zasadna.

Ocena formalna i merytoryczna

Artykuł został opublikowany w czasopiśmie OphthaTherapy. Terapie w Okulistyce. W bazie ISSN występuje także angielski wariant tytułu: „Ophtha Therapy. Therapies in Ophthalmology”. Podstawowe dane bibliograficzne: ISSN: 2353-7175, e-ISSN: 2543-9987. Wydawca: Medical Education, język publikacji: angielski, częstotliwość: kwartalnik, rok założenia: 2014.

Przeprowadzona analiza bibliometryczna pozwala stwierdzić, że czasopismo (OphthaTherapy. Terapie w Okulistyce) nie jest indeksowane na tzw. „liście filadelfijskiej” (Web of Science Core Collection / Journal Citation Reports), posiada 20 punktów MNiSW oraz w kategorii okulistyka (Ophthalmology) znajduje się w IV kwartylu (Q4) wśród czasopism okulistycznych indeksowanych w Scopusie (SJR 2024 = 0,120; h-index = 3), czyli w najniższej części rankingu czasopism okulistycznych. Dla porównania czołowe czasopisma okulistyczne, takie jak Ophthalmology, JAMA Ophthalmology czy Ophthalmology and Therapy, należą do Q1 i mają wielokrotnie wyższe wskaźniki cytowalności. Przykładowo Ophthalmology and Therapy jest klasyfikowane jako Q1.

Publikacja liczy 8 stron, zawiera 5 rycin w formie wykresów oraz 1 tabelę. Została napisana w języku angielskim i posiada układ typowy dla artykułów oryginalnych, mieszczący się w zakresie wymogów edycyjnych czasopisma, w którym została opublikowana. Spis literatury obejmuje 19 pozycji, w tym: publikacje naukowe (31,6% – 6/19), doniesienia konferencyjne (5,3% – 1/19), normy techniczne (10,5% – 2/19) oraz pozostałe źródła (raporty, dokumentacja leków, strony instytucjonalne – 52,6% – 10/19), zaprezentowane zgodnie z kolejnością cytowania w tekście. Taki rozkład cytowań wskazuje, że bibliografia jest stosunkowo słabo oparta na klasycznych publikacjach naukowych (ok. 32%). Ponad połowę stanowią dokumenty rejestracyjne, ulotki leków, charakterystyki produktów leczniczych oraz dokumenty instytucjonalne. W przypadku publikacji naukowych w czasopiśmie recenzowanym zwykle oczekuje się większego udziału artykułów naukowych (często >60–70%).

Ponadto pogłębiona analiza cytowanej literatury naukowej w części dotyczącej transmisji ośrodków oka, absorpcji siatkówki oraz zagrożeń fotobiologicznych wykazała, że autor opiera się głównie na klasycznych pracach z lat 1962–1973 ([3], [10], [11]). Nie jest to automatycznie wada, ponieważ są to prace fundamentalne i często

cytowane w fotobiologii okulistycznej. Jednak w tym zakresie brakuje współczesnych (z ostatnich 10–20 lat) badań klinicznych dotyczących fototoksyczności siatkówki po mydriasis, ekspozycji na światło słoneczne oraz charakterystyki bezpieczeństwa stosowania leków rozszerzających źrenicę w okulistyce.

Niestety artykuł zawiera liczne niedociągnięcia nie tylko natury edytorskiej, interpunkcyjnej i stylistycznej, ale także merytorycznej. W tekście można znaleźć około 35 miejsc wymagających korekty językowej, w tym 14 błędów *stricto* gramatycznych, 6 składniowych, 8 błędów leksykalno-terminologicznych, 2 błędy interpunkcyjne, 2 literówki oraz 3 niezręczności stylistyczne/kolokacyjne. Z racji obowiązku osoby sporządzającej opinię wymienię tylko wybrane błędy.

Przykładowo w sekcji Abstract w zdaniu „There are a vast number of approved drugs, which brochures warn patients about potential risks.” autor niepoprawnie używa zaimka względnego *which*. W takiej formie zdanie powinno brzmieć: „There are a vast number of approved drugs whose brochures warn patients about potential risks”. Dodatkowo użycie słowa „brochures” w kontekście medycznym, odnoszącym się do ulotek dołączanych do leków, jest niezwykle rzadkie i odbiega od normy. Zdecydowanie lepiej w tym kontekście sprawdzą się określenia: *leaflets*, *package leaflets* lub oficjalne *patient information leaflets*.

Następnie w zdaniu „The solar radiation is hazardous, following standards’ thresholds” wystąpił błąd składniowy. Zdanie w prawidłowej formie powinno brzmieć: „According to the thresholds defined in the standards, solar radiation is hazardous”. W sekcji Introduction znajduje się błąd rodzajnika w zdaniu „access to basic health care system” – brakuje rodzajnika „a”. Występuje również brak przecinków i spójników w zdaniu „undergoes it few times during the lifetime, its total number could be estimated”, które zawiera także brak rodzajnika „a” i nieprawidłową strukturę składniową.

Ponadto w sekcji Optical Characteristics of the Human Eye można zauważyć nienaturalnie brzmiące połączenie słów w zdaniu „obtained within those two approaches”, które powinno brzmieć: „obtained using these two approaches”. W zdaniu „A visual decrement will usually be subjectively by an exposed individual” brakuje orzeczenia, co czyni je niegramatycznym. W sekcji Characteristics of Medication użyto niepoprawnego terminu „eye-injections medications” zamiast „injectable ophthalmic medications”.

W sekcji Methods znajduje się literówka: „...starting form no hazard...” – powinno być „from” zamiast „form”. Dalej zdanie „However Goel [15] states” wymaga przecinka: „However, Goel [15] states”. W sekcji Results na początku zdania „It objective is...” występuje błąd – powinno być „Its objective...”. W sekcji Conclusions występuje błąd leksykalny w zdaniu „There is lack of single-minded approach” – powinno być „There is a lack of a consistent approach”.

Poza wymienionymi uchybieniami językowymi autor stosuje odbiegającą od standardów przyjętych w renomowanych czasopismach naukowych konwencję rozpoczynania numeracji cytowań od wstępu (Introduction). Zamiast tego w pracy pt. „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye” pierwsze cytowania literatury umieszczono już w abstrakcie.

Istotniejsze jednak od miejsca umieszczenia przypisów literaturowych jest ich jakość i precyzja użycia. W tym aspekcie oceniana praca również nie jest wolna od mankamentów. W dwóch miejscach występują wątpliwości natury metodologicznej, np. w sekcji Introduction we fragmencie „Assuming that statistically every person with access to basic health care system undergoes it few times during the lifetime, its total number could be estimated at hundreds of millions per year.” autor nie podaje odniesienia do literatury. Jest to twierdzenie epidemiologiczne/iłościowe, które powinno być poparte źródłem. Następnie w sekcji Discussion zdanie „A basic eye examination last between 45–90 min.” również nie zostało opatrzone przypisem. Nie jest to wiedza uniwersalna i wymaga źródła.

Kolejno, z punktu widzenia trafności przypisów literaturowych nie do końca jasna wydaje się pozycja nr ([16]). Źródło dotyczy produktu leczniczego Octanine zawierającego ludzki czynnik krzepnięcia IX (Factor IX), stosowanego w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią B, i nie ma bezpośredniego związku z problemem rozszerzenia źrenicy w cytowanym fragmencie: „The results of the clinical trials presented in [16] have shown that the maximal diameter of the pupil is 9 mm.”

Ponadto w dwóch miejscach artykułu brakuje rozwinięcia stosowanych skrótów. Przykładowo w zdaniu „Both standards introduce classes of safety starting from no hazard AEL class 1 for [4] and Risk Group 0 for [8]...” używany jest skrót AEL, odnoszący się do maksymalnego poziomu promieniowania laserowego, na jaki może być narażony człowiek bez uszczerbku na zdrowiu. Skrót ten nie został przy pierwszym

użyciu rozwinięty. Dopiero na końcu sekcji Methods zostaje on wyjaśniony przy ponownym użyciu. W sekcji Discussion w zdaniu „Taking all available scientific data into account, SHEER Committee [19] concluded that there is no evidence of direct adverse health effects” pominięto rozwinięcie skrótu SHEER Committee, tj. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. Brak rozwinięcia skrótów nie jest błędem krytycznym, jednak jest niezgodny ze standardami metodologicznymi, np. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) oraz International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, które wymagają podania pełnej formy skrótu przy pierwszym użyciu [7-8].

Ostatnia uwaga formalna dotyczy wykorzystania druków informacyjnych i dokumentów rejestracyjnych jako źródeł bibliograficznych. Pomijając brak dat dostępu do źródeł internetowych, należy wskazać, że niektóre z nich są niedostępne w dniu przygotowania opinii (np. [1]). Autor naprzemiennie stosuje ulotki dla pacjenta (5 przykładów), Charakterystyki Produktów Leczniczych (2 przykłady), dokumenty rejestracyjne (1 przykład) oraz dokumentację HMA/MRP (1 przykład), co wprowadza niejednorodność bibliografii.

Dobłą praktyką jest ujednolicenie rodzaju cytowanych źródeł – zazwyczaj preferuje się ChPL jako dokument przeznaczony dla personelu medycznego. Cytowanie dużej liczby ulotek dla pacjenta oraz innych dokumentów rejestracyjnych stanowi praktykę niejednoznaczną, wymagającą uzasadnienia.

Dodatkowo autor dokonał selektywnego wyboru niewielkiej liczby produktów leczniczych stosowanych w okulistyce w celu wywołania mydriazy i/lub cykloplegii. W publikacji uwzględniono 5 produktów leczniczych z 5 różnych krajów i 5 kontynentów, zawierających łącznie 4 substancje czynne. Z grupy cholinolityków wymieniono 2 substancje czynne (cyklopentolat i tropikamid), a z grupy sympatykomimetyków 2 (hydroksyamfetamina i fenylefryna).

- Cykloftyal (10 mg/ml, roztwór): cyklopentolat (Polska)
- Mydriacyl (roztwór): tropikamid (Kanada, Brazylia)
- Tropa-Stulln (roztwór): tropikamid (Niemcy)
- Mydria Mac (krople złożone): tropikamid i fenylefryna (Tajlandia)
- Paremyd (krople złożone): hydroksyamfetamina i tropikamid (USA)

Taki wybór utrudnia rzetelną ocenę sytuacji. Brakuje uzasadnienia przyjętego kryterium selekcji. Analiza oparta na wąskiej grupie produktów pomija szeroki zakres dostępnych preparatów. Jedynie analiza większości dostępnych produktów pozwala na formułowanie uogólnień.

Szybki przegląd dostępnych baz danych i rejestrów w Unii Europejskiej oraz Europejskim Obszarze Gospodarczym (rzeczywiste rejestry EMA/PSUSA oraz krajowych list (UK, FR, NL, DE, PL itd.) pozwolił zidentyfikować 7 różnych produktów leczniczych zawierających tropikamid, 6 produktów leczniczych zawierających cyclopentolat, 4 produkty lecznicze posiadające w składzie jako substancję czynną fenylefynę, 4 produkty lecznicze zawierające atropinę oraz 3 produkty lecznicze o złożonym składzie oparte o połączenie tropikamidu z fenylefryną.

Co więcej, w publikacji całkowicie pomięto atropinę jako ugruntowaną substancję czynną z grupy cholinolityków wskazaną do stosowania w zabiegach rozszerzenia źrenicy, badań diagnostycznych oka, badań refrakcji u małych dzieci, pomimo faktu wymienienia jej w piśmie przewodnim jako substancji stwarzającej potencjalne zagrożenie. W tym miejscu pojawia się pytanie dlaczego w publikacji pomięte zostały leki zawierające atropinę? Dla porządku warto odnotować, że w ChPL Atropinum Sulfuricum WZF 1%, 10 mg/ml, krople do oczu, roztwór, w punkcie 4.8 znajduje się informacja, że gdy źrenice są rozszerzone należy chronić oczy przed jasnym światłem.

Ponadto istotnym mankamentem pracy jest brak analizy różnic pomiędzy omawianymi produktami leczniczymi pod względem składu jakościowego, ilościowego, stopnia złożoności oraz ich klasyfikacji farmakoterapeutycznej. Autor traktuje analizowane produkty jako jednorodną grupę, pomimo, że obejmują one zarówno preparaty jednoskładnikowe, jak i preparaty złożone o odmiennych mechanizmach działania. Przykładowo, Mydria Mac zawiera tropikamid oraz chlorowodorek fenylefryny, natomiast Paremyd jest preparatem złożonym zawierającym tropikamid i bromowodorek hydroksyamfetaminy. W obu przypadkach efekt kliniczny wynika z jednoczesnego działania cholinolitycznego i sympatykomimetycznego. Z kolei preparaty takie jak Cykloftyal (cyclopentolatu chlorowodorek), Mydriacyl (tropikamid) czy Tropa-Stulln (tropikamid) są preparatami jednoskładnikowymi, których działanie opiera się wyłącznie na efekcie cholinolitycznym.

Różnice te mogą wpływać nie tylko na zakres uzyskiwanej mydriazy, lecz również na szybkość jej wystąpienia, czas utrzymywania się efektu, stopień cykloplegii czyli na finalną odpowiedź kliniczną pacjenta. Co więcej, Autor nie odniósł się do innych czynników mogących modyfikować działanie leków rozszerzających źrenicę, takich jak wiek pacjenta, współistniejące choroby okulistyczne, indywidualna wrażliwość na lek, stopień penetracji substancji czynnej do tkanek oka, czy pigmentacja tęczówki. Czynniki te mogą wpływać zarówno na nasilenie efektu farmakologicznego, jak i na czas jego utrzymywania się, a tym samym na rzeczywistą ekspozycję pacjenta na analizowane zagrożenie.

Z punktu widzenia metodologii należy zwrócić uwagę, że w pracy dochodzi do wyciągania wniosków wykraczających poza zakres norm IEC 60825-1 oraz IEC 62471, które służą klasyfikacji źródeł promieniowania, a nie ocenie klinicznych skutków mydriazy [9].

W analizowanej publikacji można dostrzec sekwencję rozumowania obejmującą: (1) przypisanie promieniowaniu słonecznemu określonych wartości względem limitów AEL z norm IEC, (2) odniesienie uzyskanych wyników do klas zagrożenia przewidzianych przez normy oraz (3) interpretację tych klas jako przesłanki świadczącej o klinicznie istotnym zagrożeniu dla pacjenta po farmakologicznej mydriazie. Przejście od etapu klasyfikacji technicznej do etapu oceny skutków biologicznych opiera się jednak na dodatkowym, niewyrażonym wprost założeniu, że klasyfikacja zagrożeń stosowana w normach IEC pozostaje bezpośrednio równoważna rzeczywistemu ryzyku klinicznemu. Założenie to nie zostało w pracy wykazane ani zwalidowane poprzez dane eksperymentalne, kliniczne lub epidemiologiczne.

W konsekwencji część przedstawionych wniosków może stanowić przykład nieuprawnionej ekstrapolacji międzydziedzinowej, polegającej na bezpośrednim przeniesieniu modelu opracowanego na potrzeby oceny technicznych parametrów źródeł promieniowania do obszaru medycznej oceny skutków zdrowotnych.

Z metodologicznego punktu widzenia można to odnieść do klasycznego problemu nieadekwatnego przenoszenia modeli pomiędzy różnymi poziomami opisu rzeczywistości, co w literaturze metodologicznej omawiane jest m.in. w kontekście zmiany paradygmatów naukowych [10]. Sam fakt przekroczenia limitów ekspozycji określonych przez normy IEC nie jest jeszcze wystarczającą podstawą do wnioskowania

o rzeczywistym ryzyku klinicznym u pacjenta, jeżeli nie zostanie wykazane powiązanie pomiędzy klasyfikacją techniczną a obserwowanymi skutkami biologicznymi. Autor powraca do tego schematu rozumowania w kilku częściach pracy, formułując wnioski dotyczące zagrożenia klinicznego na podstawie wyników uzyskanych w ramach modelu fizycznego i klasyfikacji normatywnej. Tym samym dochodzi do nieuprawnionego rozszerzenia zakresu wnioskowania poza domenę, dla której normy IEC zostały opracowane.

Kolejny problem dotyczy ekstrapolacji zakresu, rozumianej jako wyciąganie wniosków poza zakres, dla którego dostępne są wiarygodne dane empiryczne [11]. W analizowanej pracy pojawiają się sformułowania typu: „Within this research, I prove that this hazard is probably especially when driving...” oraz „I proved that the sun radiation exceeds the safety thresholds...”. Użycie terminu „prove” sugeruje wysoki stopień pewności właściwy dla logiki formalnej lub matematyki, podczas gdy w naukach empirycznych (w szczególności w medycynie i fizjologii) takie sformułowanie jest co do zasady nieadekwatne bez pełnej walidacji klinicznej. Przedstawiona analiza opiera się na modelu fizycznym promieniowania, porównaniu z limitami IEC oraz symulacji ekspozycji, jednak nie zawiera danych klinicznych, badań epidemiologicznych ani bezpośrednich dowodów skutków biologicznych u ludzi. W konsekwencji wnioskowanie o ryzyku klinicznym wykracza poza zakres zastosowanego modelu. Dodatkowo w przytoczonych sformułowaniach występuje niespójność modalna: zestawienie „prove” z „probably” prowadzi do konfliktu pomiędzy deklarowaną wysoką pewnością epistemiczną a jednoczesnym wyrażeniem niepewności.

W efekcie można wyróżnić trzy współwystępujące problemy: (1) ekstrapolację zakresu, polegającą na przeniesieniu wniosków z modelu fizycznego na domenę kliniczną, (2) nieuzasadnione użycie języka dowodowego („prove”) w kontekście braku danych klinicznych oraz (3) niespójność modalną w formułowaniu wniosków.

W pracy można również zidentyfikować nadinterpretację braku precyzji jako luki systemowej. Autor publikacji myli brak wyraźnej terminologii („światło słoneczne”) z luką regulacyjną. Dokumenty regulacyjne zwykle stosują szerokie kategorie zagrożeń (np. „jasne światło”, „fototoksyczność”, „ekspozycja na światło”), zamiast wymieniać konkretne źródła środowiskowe. Dodatkowo twierdzenie o braku promieniowania słonecznego jako potencjalnego źródła zagrożenia nie jest poparte

analizą regulacyjną (np. wytycznymi EMA/QRD, SmPC, FDA labeling standards). Co więcej, w publikacji nie przedstawiono analizy porównawczej regulacji, która wykazywałaby odstępstwa od standardowych praktyk etykietowania leków okulistycznych w jurysdykcjach UE/ICH.

Niestety autor wpadł także w pułapkę argumentu z niewiedzy (*argumentum ad ignorantiam*) [12] we fragmencie: „Only selected producers are indicating the need to protect the dilated eye from ‘light’ or ‘bright light’ within the precautions and warnings section of the drug characteristics. None of the identified medicines is mentioning the solar radiation as the hazardous source. Within this work, I investigate the risk of retinal lesions of the dilated eye due to direct intrabeam viewing of the sun. I apply international standards for artificial light sources as the reference ones regarding the warnings and precautions.” Jest to błąd logiczny polegający na założeniu, że brak dowodu na istnienie danego zjawiska stanowi dowód jego nieistnienia. W analizowanym przypadku wniosek opiera się na braku jednoznacznych sformułowań w dokumentach regulacyjnych i ulotkach leków, a nie na bezpośrednich dowodach wskazujących na rzeczywistą lukę systemową. Brak *explicite* wskazania określonego terminu (np. „sunlight”) nie oznacza, że dane zagrożenie nie zostało ujęte w sposób ogólny w ramach istniejących kategorii regulacyjnych.

V. Podsumowanie

Podsumowując, chociaż niniejsza opinia może sprawiać wrażenie wyłącznie krytycznej, należy przyznać, że sama tematyka poruszana w publikacji „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye”, opublikowanej w 2024 r. w czasopiśmie OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology, tom 11, numer 1, DOI: 10.24292/01.OT.300324.8, jest istotna i warta dalszego eksplorowania. Niestety w pracy zidentyfikowano uchybienia formalne (dotyczące cytowania i dokumentacji źródeł), problemy merytoryczne (związane z interpretacją norm IEC i literatury) oraz błędy w rozumowaniu, polegające głównie na nieuprawnionym przechodzeniu od klasyfikacji technicznej źródeł promieniowania do wniosków o ryzyku klinicznym, co rzutuje niekorzystnie na całościową ocenę przesłanej pracy do analizy.

VI. Ustosunkowanie się do prośby przedstawionej przez wnioskodawcę

URPL, odnosząc się do prośby o:

Analizę publikacji naukowej oraz podjęcie działań mających na celu weryfikację bezpieczeństwa leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych, objęcie patronatem społecznej kampanii Cover Eyes, co znacząco zwiększyłoby jej zasięg i skuteczność, poinformowanie o podjętych działaniach oraz ewentualnych możliwościach współpracy w celu ochrony zdrowia publicznego, na podstawie przeprowadzonej analizy załączonego wniosku w sprawie podjęcia działań w związku z zagrożeniem zdrowia publicznego wynikającym ze stosowania antagonistów receptorów muskarynowych (parasympatykolityków) oraz niewystarczającą komunikacją ze strony producentów, dystrybutorów, lekarzy i personelu medycznego na temat potencjalnych zagrożeń wynikających z ich stosowania, a także załączonej do wniosku publikacji „Optical hazard of solar radiation on the dilated eye”, opublikowanej w 2024 r. w czasopiśmie *OphthaTherapy. Therapies in Ophthalmology*, tom 11, numer 1, DOI: 10.24292/01.OT.300324.8, podjęto następujące ustalenia:

- a) Przekazuje opracowaną analizę powyższej publikacji w formie opinii.
- b) Nie dostrzegł podstaw do podjęcia dodatkowych działań mających na celu weryfikację bezpieczeństwa leków z grupy antagonistów receptorów muskarynowych, ponad te, które są rutynowo realizowane przez Urząd.
- c) W związku z powyższym nie dostrzegł również podstaw do objęcia patronatem kampanii społecznej Cover Eyes.

VII. Piśmiennictwo:

- [1] Zajac M, Pawełczyk E, Jelińska A. *Chemia leków*. Wyd. 2, uzupełn. i popr. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego; 2006. 608 s.
- [2] Janiec W. (red.). *Kompendium farmakologii*. Wyd. 3, uaktualn. i rozszerz. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2010. 549 s.

- [3] Kubikowski P., Kostowski W. (red.). Farmakologia: podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1979. 78-90 s.
- [4] Shamshirgaran SM, et al. Comparison of cyclopentolate versus tropicamide cycloplegia: A systematic review and meta-analysis. *J Optom.* 2018;12(3):135–143.
- [5] Kubikowski P., Kostowski W. (red.). Farmakologia: podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej. Podręcznik dla studentów medycyny. Wyd. I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1979. 99-166 s.
- [6] Arcab A, Lepionka W, Miernecka D, Pomorski I. Jak powstaje bezpieczny lek. Od badań klinicznych do pacjenta. W: Maciejczyk A, Kruk M, red: Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance, Medipage, Warszawa 2017:37–59
- [7] Institute of Electrical and Electronics Engineers. IEEE Editorial Style Manual. Piscataway, NJ: IEEE; 2023. Available from: <https://journals.ieeeauthorcenter.ieee.org/wp-content/uploads/sites/7/IEEE-Editorial-Style-Manual-for-Authors.pdf> data dostępu: 25.06.2026
- [8] International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated 2025. Available from: <https://www.icmje.org/recommendations/> data dostępu: 25.06.2026
- [9] Por. IEC 60825-1:2014 (Safety of laser products – Part 1: Equipment classification and requirements) oraz IEC 62471:2006 (Photobiological safety of lamps and lamp systems), które definiują klasyfikację zagrożeń w oparciu o parametry ekspozycji fizycznej, a nie bezpośrednie modele skutków klinicznych. Zob. również: ICNIRP (2013) *Guidelines on limits of exposure to incoherent visible and infrared radiation*; Sliney & Wolbarsht, *Safety with Lasers and Other Optical Sources*, Springer.
- [10] Kuhn TS, *The Structure of Scientific Revolutions*, 4th ed., University of Chicago Press, 2012
- [11] Howick J, Glasziou P, Aronson JK. *Problems with using mechanisms to solve the problem of extrapolation.* Theoretical Medicine and Bioethics. 2013;34(4):275–291.
- [12] Trzęsicki K. *Logika z elementami semiotyki i retoryki.* Białystok: Wyższa Szkoła Administracji Publicznej im. Stanisława Staszica; 2009. s. 263.

