

Безопасност на лекарства

Наръчник за откриване и съобщаване
на нежелани лекарствени реакции

Защо медицинските специалисти трябва да действат?



World Health Organization

©Световна здравна организация 2002
Всички права запазени

Въведение

Целта на този наръчник е да помогне на медицинските специалисти да участват в изключително важния процес на непрекъснато проследяване на безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, които използват в тяхната клинична практика. Продължаващата оценка на тяхната полза и вреда ще помогне да се достигне крайната цел - лечението на пациентите да е по-безопасно и ефикасно

Целите на този наръчник са да се увеличи познанието за важността на проблема с лекарствената безопасност и да се убедят медицинските специалисти, че съобщаването на нежелани реакции е част от техния морал и професионално задължение.

Крайната цел на този Наръчник е да се намали заболяемостта и смъртността, свързани с употреба на лекарства чрез ранно откриване на проблеми при пациентите, свързани с лекарствената безопасност и подобряване на подбора и рационалната употреба на лекарства от медицинските специалисти.

Речник

Термините са от „Проследяване безопасността на лекарствени продукти”

1. **Нежелана лекарствена реакция (НЛР)** е отговор към лекарството, който е вреден и нежелан и може да се появи при дози, нормално използвани при човека.

Важното в това описание е, че се отнася за отговора на пациента, при когото индивидуалните фактори могат да имат важна роля и това, че феноменът е вреден (например неочакван терапевтичен отговор може да е страничен ефект, но да не е нежелан реакция)

2. **Неочаквана нежелана лекарствена реакция** е нежелана лекарствена реакция, чиято природа и тежест не са в съответствие с местната лекарствена информация, разрешение за употреба или не се очакват от данните в кратката характеристика на лекарството.

3. **Лекарство** е фармацевтичен продукт, използван в или върху човешкото тяло за предпазване, диагностика или лечение на заболяване или за модифициране на физиологична функция.

4. **Нежелан ефект** е всеки непредвиден ефект на лекарствен продукт, който се появява при дози, нормално използвани при пациенти, който се свързва с фармакологичните свойства на лекарството.

Основни елементи при дефиницията са фармакологичната природа на ефекта, това че феноменът е нежелан и няма преднамерено предозирание.

5. **Нежелано събитие** се дефинира като всяко неблагоприятно медицинско състояние, което може да се появи по време на лечение с лекарството, но няма задължително причинна връзка с лечението

Основният акцент тук е съвпадение с времето на лечение, без да има подозрение на причинна връзка

7. **Сериозна нежелана реакция** е събитие, което е:

- Смърт
- Живото-застрашаващо
- Води до постоянно/значително увреждане
- Изисква хоспитализация или удължаване на хоспитализацията
- Предизвиква вродени аномалии
- Изисква интервенция за предотвратяване на увреждане

8. **Сигналът** се отнася за съобщена информация за възможна причинно-следствена връзка между нежеланата реакция и лекарството, връзката не е известна или не е била правилно документирана.

Обикновено се изисква повече от едно съобщение, за да се генерира сигнал, в зависимост от сериозността на събитието и качеството на информацията.

Големината на проблема

През последното десетилетие голям брой проучвания показват, че заболяемостта и смъртността на лекарствата е един от най-големите проблеми в здравеопазването, признат от медицинските специалисти и обществото. Оценено е, че нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са от 4та до 6та по значимост причина за смъртността в САЩ². Те водят до смърт при няколко хиляди пациенти всяка година и много повече страдат от НЛР. Процентът на хоспитализациите поради нежелани лекарствени реакции в някои страни е около и над 10%^{3,4,5}.

Норвегия 11,5%

Франция 13%

Великобритания 16%

Допълнително, необходимите услуги и грижи за лекуване на НЛР налагат много голяма финансова тежест на здравеопазването, поради необходимост от болнична помощ на пациенти с лекарство-свързани проблеми. Някои страни изразходват до 15-20% от болничния си бюджет, за справяне с лекарствени усложнения.

Освен НЛР, лекарство-свързаните проблеми включват също – лекарствена злоупотреба, неправилна употреба, отравяния, терапевтични неуспехи и лекарски грешки.

Наличната информацията за НЛР е много ограничена в развиващите се страни и страните в преход. Въпреки това, може да се очаква, че ситуацията там е по-лоша, отколкото би трябвало. В някои страни причината за този проблем е липсата на закони и правилно лекарствено законодателство, включително съобщаване на НЛР, голям брой на лекарствени продукти под стандартите и фалшиви продукти, разпространявани на техните пазари, липса на независима информация и нерационална употреба на лекарства.

Защо е необходимо постмаркетинговото наблюдение и съобщаването на НЛР

Информацията, събрана по време на разработване на лекарството преди пускане на пазара неминуемо е недостатъчна, във връзка с възможните НЛР. Това се дължи предимно на:

- Изпитванията при животни са недостатъчни, за да се предвиди безопасността при хора

- Пациентите, участващи в клинични изпитвания се избират по специфични критерии и са ограничен брой, условията на употреба се различават от тези в клиничната практика и времето на клиничните изпитвания е ограничено

- По време на разрешението за употреба експозиция, по-малка от 5 000 индивида на лекарството позволява да се открият само най-честите НЛР

- Трябва да се лекуват най-малко 30 000 души със съответното лекарство, за да е сигурно, че няма да се пропусне най-малкото един пациент с НЛР, която има честота от 1 на 10 000 експонирани индивиди

- Информацията за редките, но сериозни нежелани реакции, хроничната токсичност, употребата при специфични групи (като деца, възрастни или бременни жени) или лекарствени взаимодействия често е непълна или не е налична. Следователно, постмаркетинговото наблюдение е важно, за да се може да се открият по-малко чести, но понякога много сериозни НЛР.

Следователно, медицинските специалисти в целия свят трябва да съобщават НЛР, тъй като това може да спаси живота на техните пациенти и други такива.

Защо е необходима лекарствената безопасност във всяка страна

Сред страните (дори отделните райони в страните) има различия в появата на НЛР и други лекарство-свързани проблеми. Това може да се дължи на разлики в:

- Заболяванията и практиките на предписване
- Генетиката, диетата, традициите на хората
- Използваният процес на производство на лекарствения продукт, който може да повлияе фармацевтичното качество и състав
- Разпространението на лекарството и употребата му, включително индикации, доза и наличност
- Употребата на традиционни и допълнителни лекарства (напр. билкови препарати), които могат да предизвикат специфични токсикологични проблеми, когато се използват самостоятелно или в комбинация с други лекарства

Данните, получени от съответната страна или регион може да имат по-голямо практическо значение и образователна стойност и могат да доведат до вземане на национално регулаторно решение. Информацията, получена от една страна (напр, страната на произход на лекарството) може да не е приложима към други части на света, където обстоятелствата се различават.

Следователно, лекарственото мониториране е от изключително значение като инструмент за откриване на НЛР и особено във връзка с фалшиви и с качество под стандарта лекарствени продукти. Проследяването на НЛР помага за обезпечаване, че пациентите ще получат безопасни и ефикасни продукти.

Резултатът от наблюдението на НЛР има също и много ценна образователна стойност.

Как спонтанното съобщаване на НЛР може да предотврати развитието на лекарствени трагедии

Били са необходими няколко десетилетия преди да се забележи вредният ефект на ацетилсалициловата киселина върху стомашно-чревния тракт и още повече да се открие, че продължителната злоупотреба на фенацетин може да доведе до папиларна некроза на бъбреците; изминали са 35 години преди да стане ясно, че амидопирин може да предизвика агранулоцитоза; и няколко години преди да стане очевидна връзката между фокомелията и талидомид.

INN (търговско име)	Причина за оттегляне от пазара	Година на пускане на пазара	Година на оттегляне от пазара
Бромефенак (Duract®)	Сериозен хепатотоксичен ефект	1997	1998
Енкаинид (Enkaid®)	Прекомерна смъртност	1987	1991
Флосекинан (Manoplax®)	Прекомерна смъртност	1992	1993
Темафлоксацин (Omniflox®)	Хемолитична анемия	1992	1992
Беноксaproфен (Oraflex®)	Некроза на черния дроб	1982	1982
Мибефрадил (Posicor®)	Множество лекарствени взаимодействия	1997	1998
Терфенадин (Seledane®)	Фатална сърдечна аритмия	1985	1998

След „талидомидовата трагедия” много страни въвеждат системи за лекарствено наблюдение за ранно откриване и предпазване от възможна лекарство-свързана заболяемост и смъртност. Техният успех зависи от съдействието на медицинските специалисти в съобщаването на НЛР, особено за нови лекарства.

Някои примери показват колко много промишлени, внимателни и наблюдателни лекари са помогнали да предотвратят развитието на лекарствена заболяемост и смъртност чрез съобщаване на подозирани НЛР, които водят до оттегляне на опасни лекарства от пазара и до ограничения в тяхната употреба.

Как доброволното съобщаване на НЛР може да повлияе продуктовата информация

Има много примери за важността на съобщаването на НЛР за подобряването на продуктовата информация на много ефективни фармацевтични продукти (нови възможни НЛР, противопоказания, дозировка и т.н.).

Циклофосфамид е на пазара от няколко години в много страни. През януари 2001 има няколко нови нежелани реакции включени в продуктовата информация: синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза. Те не са били включени в информацията от 1995 година.

Например:

ЕПИДЕРМАЛНА НЕКРОЛИЗА
ЕРИТЕМА МУЛТИФОРМЕ
СИНДРОМ НА STEVENS JOHNSON

Лосартан е пуснат на пазара в САЩ от 1995 година. Някои от новите реакции, които са открити след пускане на пазара и включени в продуктовата информация са:

ВАСКУЛИТ
АЛЕРГИЧЕН ОБРИВ
АНАФИЛАКТИЧЕН ШОК
АНАФИЛАКТОИДНА РЕАКЦИЯ

Левофлоксацин е пуснат на пазара в САЩ през 1997. През февруари 2000 г. е включена *torsade de pointes* в продуктовата информация.

Защо медицинските специалисти са в най-добра позиция за откриване и съобщаване на НЛР

Ефективността на националната постмаркетингова система/програма за наблюдение е пряко свързана с активното участие на медицинските специалисти. Медицинските специалисти са в най-добра позиция за съобщаване на подозирани НЛР, които наблюдават в ежедневноста си практика.

Всички медицински специалисти (лекари, фармацевти, лекари по дентална медицина, специалисти по здравни грижи и др.) трябва да съобщават НЛР като част от тяхната професионална отговорност, дори ако не са сигурни за точната връзка на НЛР с приеманото лекарство.

**Вие може да намалите
страданието и да спасите
хиляди живота на пациентите
само чрез едно нещо:**

**Да съобщите подозирана
нежелана лекарствена реакция**

Как да разпознаете НЛР

Тъй като НЛР могат да се приемат за част от някои физиологични и патологични пътища на различни заболявания, те могат да бъдат трудни и понякога невъзможни за разпознаване. Въпреки това, следните насочващи стъпки може да бъдат полезни при оценката на лекарство-свързаните НЛР:

1. Уверете се, че предписаното лекарство е това, което е получено и действително е взимано от пациента в препоръчаните дози

2. Проверете, дали началото на подозираната НЛР е след приема на лекарството, не преди това и обсъдете внимателно наблюденията на пациента

3. Определете времето между началото на лечението с лекарството и началото на събитието

4. Оценете подозираната НЛР след спиране на лекарството или намаляване на дозата и наблюдавайте статуса на пациента. Ако е подходящо, започнете терапията с лекарството отново и наблюдавайте за повторна поява на някоя нежелана реакция

5. Анализирайте алтернативни причини (други освен лекарството), които може да са причинили реакцията

6. Използвайте подходяща и осъвременена литература и личен опит като медицински специалист за лекарствата и техните НЛР и проверете дали няма предишни убедителни съобщения за тази или подобна реакция. Националните центрове по лекарствена безопасност и центровете по лекарствена информация са много важен източник за получаване на информация за НЛР. Производителят на лекарството също е много важен източник за консултация.

7. Съобщете всяка подозирана НЛР на човека определен за съобщаване в болницата или директно в Националния център за НЛР.

Какво трябва да бъде съобщено?

- За новите лекарства – съобщете за всички подозирани реакции, включително незначителните (В много страни лекарствата се считат за „нови“ до 5 години след разрешаване за употреба)
- За установените или добре известни лекарства – съобщавайте всички сериозни или неочаквани (необичайни) подозирани НЛР
- Съобщете, ако наблюдавате повишена честота на вече известна реакция
- Съобщете всички подозирани НЛР, свързани с лекарство-лекарство, лекарство-храна или лекарство-хранителна добавка (включително билкови и други добавки) взаимодействия
- Съобщете НЛР от специална област на интерес като лекарствена злоупотреба, употреба по време на бременност и кърмене
- Съобщете, когато НЛР са свързани с оттеглянето на лекарството от пазара
- Съобщете НЛР появили се при предозиране или лекарски грешки
- Съобщете, когато има липса на ефект или когато се наблюдават подозирани нежелани ефекти или проблеми с качеството

**Следователно, съобщете за всички
подозирани нежелани реакции, за които
сметнете, че са от клинично значение
възможно най-скоро.**

Как да съобщим за НЛР?

Трябва да се снабдите с локална форма за съобщаване на НЛР от националния регулаторен орган на лекарствата – www.bda.bg. Някои страни включват формите за съобщаване на НЛР в техните национални формуляри (Национален формуляр на Великобритания, формуляр на Южна Африка, Зимбабве и др.)

Съществуват различни форми за съобщаване на НЛР в различните страни, Но всички те съдържат, най-малко следните четири секции:

1. Информация за пациента:
 - идентификация на пациента
 - възраст по време на събитието или дата на раждане
 - пол
 - тегло
2. Нежелана реакция или проблем с продукта
 - описание на събитието или проблема
 - дата на събитието
 - дата на това съобщение
 - съответните тестове / лабораторни данни (ако са налични)
 - друга необходима информация за пациента/ анамнеза
 - изхода на нежеланото събитие
3. Подозирано лекарство(а):
 - име (INN или търговско име)
 - доза, честота и начин на приложение
 - дата на лечение
 - диагноза/индикация за употреба на лекарството
 - прекратяване на събитието след спиране на употреба или намаляване на дозата
 - партиден номер
 - срок на годност
 - повторна поява на събитието след реинициране на лечението
 - едновременно приемани лекарствени продукти и дати на лечението
4. Източник на съобщението
 - име, адрес и телефонен номер
 - специалност и професия

Попълнената форма за съобщаване на НЛР трябва да се изпрати до националния или регионалния център за НЛР или до производителя на подозирания продукт.

Адресът на Националния компетентен орган за лекарства и друга полезна информация може да бъде намерен на уебсайта на СЗО на Центъра за сътрудничество за международно лекарствено наблюдение (www.who-umc.com) или да се поиска от центъра по e-mail: info@who-umc.org или на факс: +46 18 65 60 80 или на телефон: + 46 18 65 60 60)

За България:

Изпълнителна агенция по лекарствата

София 1303, ул. Дамян Груев 8

тел.: +359 2 8903555; факс: +359 2 8903434

e-mail: bda@bda.bg

Референции

¹ Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala Monitoring Centre - WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, EQUUS, London, 2000.

² Lazarou J. et al., 1998. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1998, 279 (15) 1000-5.

³ Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998, 45(3), 301-308.

⁴ Imbs JL et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Thérapie, 1999, 54(1) 21-27.

⁵ Griffin GP. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. Ad Drug React Toxicol Rev., 1998, 17(1), 19-50.

⁶ White T et al. Counting the cost of drug-related adverse events. Pharmacoeconomics, 1999, 15(5). 445-458.

⁷ Strom BL. Pharmacoepidemiology. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1994.

⁸ Venulet J. The Drug Monitoring Programme. In: Drug Surveillance, Geneva 1994, 13-21.

Полезни уебсайтове:

www.who.int/medicines/

www.bda.bg

Раздел: Осигуряване на качество и безопасност: Лекарства

Центъра за сътрудничество за международно лекарствено наблюдение

www.who-umc.com

Признания

Този документ е подготвен от д-р В.К. Лепакхин, главен клиничен консултант, Основни лекарства и лекарствена политика, СЗО. Признателни сме за любезната помощ и съдействие на: Dr M. Couper, Dr M. Everard, and Dr L. Rågo, WHO, Geneva, Switzerland; Professor R.H. Karim Al-Saudi, Jordan University of Science & Technology, Jordan; Ms Niamh Arthur, Irish Medicines Board, Dublin, Ireland; Dr A. Astakhova, Federal ADR Centre, Moscow, Russia; Dr I.R. Edwards & Dr S. Olsson, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden; Dr Kenneth Hartigan-Go, Bureau of Food & Drugs, Department of Health, Manila, Philippines; Dr P. Honig, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, USA; Dr N.A. Kshirsagar, King Edward VII Memorial Hospital, Bombay, India; Professor Dr R. Meyboom, LAREB Foundation, Netherlands; Professor Sang Guo-Wei, State Drug Administration, Beijing, China; Dr R. Santos, European Agency for Evaluation of Medical Products, UK; Dr Rachida Soulaymani- Bencheikh, Institut National d'Hygiène, Rabat, Morocco.

Превод и адаптация на български в рамките на грантов договор №12/2011 с МУ-София, с любезното съгласие СЗО.

София, 2011



World Health Organization