

**Характеристика на факторите, обуславящи ниската степен на докладване на нежелани  
лекарствени реакции в България**

В. Стойнова, Х. Лебанова, Е. Григоров  
Фармацевтичен факултет, МУ-София

Резюме

Фармацевтична индустрия постига все по-големи успехи при разработката и въвеждането на високоефективни от терапевтична и икономическа гледна точка лекарствени продукти. Същевременно употребата на което и да е лекарство може да доведе до развитие на нежелани лекарствени реакции (НЛР), които варират по своята тежест. Дейностите за постмаркетингово наблюдение на лекарствата не са достатъчно добре развити в нашата страна, независимо от съществуващата законодателна основа, поради ниското ниво на съобщаване на нежелани лекарствени реакции и неосъзнатата роля на медицинските специалисти в лекарствената безопасност. Разбирането на факторите, които обуславят нивото на докладване на НЛР е от ключово значение за генерирането на валидни сигнали за нежелани лекарствени реакции и включването на повече случаи от България в Европейската база данни за лекарствена безопасност и постмаркетингово наблюдение EudraVigilance.

Ключови думи: НЛР, фармаковигиланс, медицински специалисти, докладване

**Adverse drug reactions under reporting factors characteristics' in Bulgaria – an overview**

V. Stoynova, H. Lebanova, E. Grigorov  
Faculty of pharmacy Medical University Sofia

Summary

Pharmaceutical industry worldwide has achieved greater success in the development and introduction of a highly effective from therapeutic and economic points of view medicines. However the use of any drug may lead to possible development of adverse drug reactions (ADRs), which can vary in severity and outcome. Activities for postmarketing drug surveillance are not sufficiently well developed in our country, despite the existing legal basis, the low level of reporting of adverse drug reactions and unconscious role of medical specialists in drug safety. Understanding the factors that determine the level of reporting of ADRs is essential to generate valid signals of adverse reactions and the inclusion of more cases from Bulgaria in the European database of pharmacovigilance and postmarketing surveillance EudraVigilance.

Key words: ADR, pharmacovigilance, medical specialists, reporting

## **Въведение**

Развитието на фармацевтичната промишленост и разработването на високоефективни лекарства в последните десетилетия носи значителни ползи за пациентите. Същевременно употребата на което и да е лекарство може да доведе до развитие на нежелани лекарствени реакции (НЛР), които да варират в доста широки граници: от леки до животозастрашаващи и водещи до страдание, усложнения и несъгласие (нон-комплайънс) при пациентите. Лекарствената заболяемост и смъртност през 21 век е един от най-големите здравни проблеми, идентифициран от всички медицински специалисти и обществото. Фаталните НЛР се нареждат като 4-та до 6-та причина за смъртност в САЩ и водят до летален изход при хиляди пациенти всяка година. Процента на хоспитализации, дължащи се на НЛР в различните страни варира около и повече от 10%.

Друг факт е увеличаването на заболяемостта и смъртността от НЛР, които представляват и голямо финансово бреме за обществото. За лечението на НЛР се изразходват значителни финансови средства, като някои страни губят до 15-20% от бюджета за болнично лечение за справяне с лекарствени проблеми.

Информацията, събрана по време на клиничните проучвания, преди разрешаването за употреба на лекарствата, често пъти е недостатъчна и непълна по отношение на НЛР. Клиничното проучване на едно ново лекарство се провежда с около 2500 пациента за относително кратък период от време (7). Ето защо постмаркетинговото наблюдение е процеса, който позволява откриването на по-редки, но понякога много сериозни НЛР. Съществена роля в този процес имат медицинските специалисти – лекари, фармацевти, професионалисти по здравни грижи, а от няколко години се акцентира и върху потенциала, който имат пациентските съобщения (5).

Следователно съществуват много причини и възможности за идентифицирането и предпазването от НЛР във възможно най-ранен стадий. Спонтанното докладване, като система за генериране на сигнали, е най-важният ранен начин за откриване на неизвестни и редки НЛР.

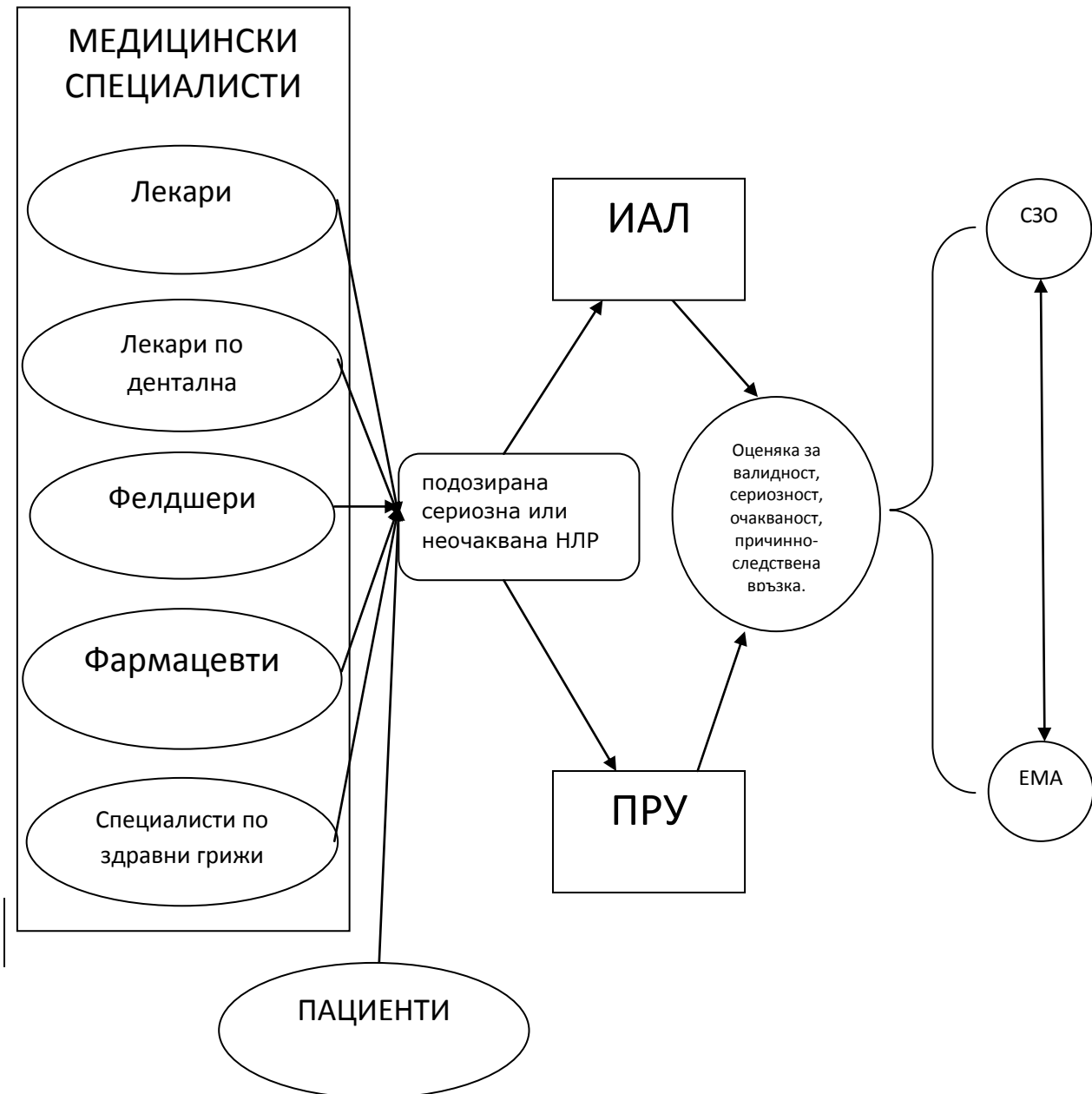
### *Същност и регулаторна рамка на докладването на НЛР*

Съобщаването за подозирани НЛР, свързани с употребата на лекарства за пръв път е въведено през 1964 г. във Великобритания, чрез така наречената "Система на жълтата карта" (8). Системата за докладване в началото е разчитала само на наблюдението на лекарите, които от своя страна са генерирали съобщения, че дадено лекарство предизвиква НЛР. С цел постигането на още по-голяма пълнота впоследствие се въвежда и докладването от страна на всички медицински специалисти (9, 10, 11). Днес над 60 страни, между които и България работят по тази система. Проследяване на НЛР в България датира от 1974 г., като то непрекъснато се развива и усъвършенства според международните стандарти за оценка на ефективността (6).

Съгласно чл.183 от ЗЛПХМ медицинските специалисти са задължени да съобщават незабавно в Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) и на притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) всяка подозирана сериозна или неочаквана НЛР, независимо от това дали лекарството е употребявано в съответствие с утвърдената Кратка характеристика или не. Съобщение за НЛР може да бъде направено чрез попълване на формуляр, описание на наблюдаваната реакция в писмо или съобщаване на информацията на представител на ПРУ.

След получаването на съобщението за подозирана НЛР, информацията последователно се оценява за валидност, сериозност, очакваност, причинно-следствена връзка. Информацията за валидните съобщения се включва в базата данни и се изпраща на всяко тримесечие за

включване в базата данни на СЗО. Всички НЛР, оценени като сериозни, се изпращат в 15-дневен срок по електронен път до Европейската лекарствена агенция (EMA) за включване в базата данни на държавите от ЕС – EUDRAVIGILANCE и до съответния притежател на разрешението за употреба.(фиг.1)



Фиг.1. Процес на докладване и администриране на сигнал за НЛР

Медицинските специалисти са в най-добра позиция да откриват и съобщават НЛР в ежедневната си практика. Ефективността на националната система за лекарствено наблюдение директно зависи от активното участие на медицинските специалисти. Докладването на нежелани лекарствени реакции трябва да бъде част от тяхната професионална отговорност, дори и когато не са сигурни за причинно-следствената връзка с приеманото лекарство.

Медицинските специалисти могат да намалят страданието и да спасят хиляди пациенти, само чрез едно свое професионално действие – съобщаване на НЛР.

Основен недостатък на системата за спонтанно съобщаване на НЛР е, че нейната ефективност пряко зависи от нивото на докладване. Недокладването е широко разпространено, въпреки че в много страни както и в България медицинските специалисти са задължени професионално и нормативно да го правят. Средното ниво на недокладване (дефинирано като процент на открити НЛР чрез интензивно събирани данни, които не са съобщени към съответната система за спонтанно съобщаване) е 94 % и това се случва много често при сериозни и неизвестни НЛР. Различни проучвания показват, че основен фактор за несъобщаването сред медицинските специалисти е липсата на достатъчно знания, практически умения и отношението, свързано с докладване на НЛР (2).

#### *Сравнителен анализ на данните за ниво на докладване*

В България нивото на докладване е сравнително ниско. Броят на съобщените нежелани лекарствени реакции към Изпълнителната агенция по лекарствата през последните 10 години е представена в Таблица 1.

Таблица 1. Брой на получените съобщения за НЛР по години (www.bda.bg).

| Година        | Общ брой НЛР | От ПРУ      | От медицински специалисти |
|---------------|--------------|-------------|---------------------------|
| 2000          | 95           | 5           | 90                        |
| 2001          | 80           | 10          | 70                        |
| 2002          | 120          | 19          | 101                       |
| 2003          | 111          | 69          | 42                        |
| 2004          | 172          | 123         | 49                        |
| 2005          | 125          | 55          | 70                        |
| 2006          | 109          | 70          | 39                        |
| 2007          | 157          | 104         | 53                        |
| 2008          | 125          | 30          | 88                        |
| 2009          | 170          | 82          | 88                        |
| Общо          | 1264         | 567         | 690                       |
| <b>Средно</b> | <b>126,4</b> | <b>56,7</b> | <b>69</b>                 |

От представените данни може да се изчисли и ниво на докладване от 16,6 (броят на съобщени нежелани лекарствени реакции за 1 млн. човека за една година) в България за периода. В таблица 2 са представени сравнителни данни за нивото на докладване в други европейски държави.

Таблица 2. Ниво на докладване в други европейски държави – средно годишно.

| Великобритания | Германия | Франция | Италия | Холандия | Швеция | Испания |
|----------------|----------|---------|--------|----------|--------|---------|
| 340,0          | 295,5    | 389,7   | 44,3   | 76,3     | 347,3  | 120,5   |

Както се вижда от представените данни, нивото на докладване на НЛР в България е десетократно по-ниско, като са необходими значителни усилия за постигане на средното ниво за Европа.

Goldman обобщава методите, които са доказано успешни при стимулиране докладването на нежелани реакции в медицинската общност (1). Те включват обучение на

лекари и фармацевти за съобщаване, запознаването им със системата за спонтанно докладване на НЛР като цяло, с формите и процедурите; осъществяване на обратна връзка със съобщителите и др. Проведени проучвания потвърждават, че провеждането на обучителни курсове на медицинските специалисти води в най-голяма степен до повишаване на нивото на докладване, докато обучителните визити при лекари и фармацевти имат като резултат съобщаването на НЛР с много по-високо качество.

#### *Значение на лекарственото наблюдение и съобщаването на НЛР*

По време на клиничните изпитвания лекарствата се изучават в контролирана среда, върху относително малък брой пациенти и за ограничен период от време. Процедурите по разрешаване за употреба на лекарствата изискват подробни данни за безопасност. Въпреки това пациентите от рискови групи обикновено са изключени от изпитванията, като за тази част от популацията риска от поява на НЛР не е изследвана. В реални условия е много трудно да се предвиди и как медицинските специалисти ще предписват лекарствата.

Постмаркетинговото наблюдение или лекарствената бдителност (фармаковижиланс) е процесът по откриване, съобщаване и оценка на отношението полза/риск на разрешените за употреба лекарства (4). Постмаркетинговите системи за лекарствено наблюдение използват информацията от спонтанните съобщения за НЛР за допълване на кратките характеристики на лекарствените продукти и в някои случаи за преоценка на съотношението полза/риск. Получената информация може да даде насоки за потенциални проблеми в лекарствената употреба, които да наложат по-нататъшно проучване или издаване на предписания за рационална лекарствена употреба. След като докладите са анализирани и оценени, получените данни могат да помогнат да се идентифицират популациите в риск от определени НЛР и да се изследва възможността за превенция. Разпространяването на тази информация е критична част от лекарствената бдителност, тъй като е необходима за предписването и регулацията на лекарствата.

Ниското ниво на съобщаване на НЛР е често срещан феномен в системите за лекарствена бдителност. Това може да причини забавено откриване и генериране на сигнали и подценяване на проблема. По-доброто разбиране на факторите, които водят до това ниско ниво на докладване може да доведе до справяне с проблема.

#### *Фактори за ниското ниво на докладване на НЛР*

Факторите, които водят до ниското ниво на съобщаване на НЛР могат да бъдат класифицирани според личните и професионалните характеристики на медицинските специалисти, техните познания и отношението им към докладването.

Инман обобщава тези фактори и ги нарича „седемте смъртни греха“ (3). Неговото описание на тези грехове включва:

- **Финансови подбуди** – очакване на възнаграждение за съобщаването на НЛР;
- **Правен аспект** – страх от съдебни дела относно лекарствата или обвинение за събиране на информация за публикуване;
- **Заблуда** – убеждението, че всички сериозни НЛР са добре документирани, щом лекарството е разрешено за употреба;
- **Неувереност** – убеждението, че съобщаването на НЛР трябва да бъде направено, само ако има сигурна причинно-следствена връзка;
- **Безразличие** – вярата, че един единствен случай няма да промени известните до този момент данни;

- **Незнание** – убеждението, че трябва да се докладват само сериозни или неочаквани НЛР;
- **Бездействие** – отлагане и незаинтересованост в докладването поради липса на време или подходящи условия.

Според Лопез-Гонзалез три от тези „грехове“, които са свързани с професионалната дейност (финансови стимули, страх и желание за публикации), допринасят в най-малка степен за ниското ниво на докладване. Той предлага включването на още един фактор – несигурност или невъзможността да се определи дали дадена НЛР е пряко свързана с определено лекарство (2).

В различните страни значението на всеки един от факторите е различно и зависи от конкретните условия. Според изследване, публикувано през 2009 г., например лекарите са склонни да докладват НЛР, само ако е сериозна или неочаквана, отнася се за новоразрешено за употреба лекарство или ако са сигурни в причинно-следствената връзка (3). Като причина за ниските нива на докладване могат да бъдат отбелязани:

- Безпокойство, че съобщението е необосновано;
- Липса на време за попълване на жълта карта и убеждението, че едно съобщение е незначително за системата;
- Нивото на познание не позволява да се определи дали е налице НЛР или не;
- Липса на време за разпитване, търсене и диагностициране на НЛР;
- Недокладване на добре познати НЛР;
- Липсата на финансов стимул за докладването на НЛР;
- Загриженост, че докладването на НЛР ще предизвика допълнителна работа;
- Страх от негативните последици, които съобщението може да има върху притежателя на разрешението за употреба;
- Липса на увереност при обсъждане на НЛР с други медицински специалисти.

Участниците в проучването предлагат различни методи за повишаване нивото на докладване на НЛР:

- ✓ Обучение, продължаващо обучение и опреснителни курсове;
- ✓ Установяване и окуражаване на обратна връзка между пациенти, лекари и фармацевти;
- ✓ Напомняне и активност от страна на националните регулаторни агенции;
- ✓ Подобро сътрудничество между медицинските специалисти;
- ✓ Повече публичност относно системите за докладване на НЛР;
- ✓ Наличие на специалист по НЛР в отделенията и здравните центрове;
- ✓ Стимулиране на онлайн или телефонното докладване;
- ✓ Предупреждаване на всички амбулаторни пациенти за риск от НЛР при смяна на терапията;
- ✓ Очакване на възнаграждение (нефинансово) за всяка докладвана НЛР;
- ✓ Прекарване на повече време с пациентите;
- ✓ Превръщане на съобщаването на НЛР в професионално задължение;
- ✓ Стимули към пациентите, докладващи НЛР;
- ✓ Наличие на жълти карти в отделенията за по-голяма достъпност.

Според редица проучвания, проведени в Португалия, обучението и по-добрата комуникация с и между медицинските специалисти води до повишаване на нивото и подобряване качеството на съобщаване на НЛР.

Проучвания в България подкрепят ролята на комуникацията и клиничната фармация при проследяване на НЛР в практиката. Повечето от посочените 10 причини да не се съобщават НЛР могат да бъдат преодолени чрез изграждане на обща информационна среда и сигурност за съобщаването. Въвеждането в обучението на медицинските специалисти на интерактивни методи и достъпна информационна база данни ще подобри практиката на съобщаване на НЛР и ще подкрепи усилията за преодоляване на несъответствията.

## Заклучение

„Жълтата“ карта, като система за спонтанно докладване НЛР предвижда активното участие на медицинските специалисти. Постмаркетинговите системи са в състояние да генерират важна, актуална и обширна информация по отношение на сигналите за безопасност. С увеличаването на броя на подадените сигнали, се осигуряват и по-големи възможности за тестване на хипотези и провеждане на сравнителни проучвания. Значението на докладването на нежелани събития, се отразява и във все по-големия брой нови международни препоръки, които планират включването на лекарствената безопасност и управление на риска по време на целия жизнен цикъл на даден лекарствен продукт (пре-и постмаркетингови), както и стандартизирането на международното отчитане на НЛР.

Използвана литература:

1. Goldman S. Communication of Medical Product Risk: How Effective is Effective Enough? *Drug Safety* 2004; 27(8): 519-534.
2. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A: Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009 , 32:19-31.
3. Inman WH: Attitudes to adverse drug-reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol* 1996 , 41:433-435.
4. Гетов И., Насоки за развитие на пост-маркетинговия лекарствен контрол и pharmacovigilance, *Социална медицина*, 2006 (14), 3, 44-6.
5. Илко Гетов, Генка Петрова, Възможности за използване на пациентите като източник на съобщения за нежелани лекарствени реакции, Научна конференция “Присъединяването на България към ЕС – предизвикателства, проблеми, перспективи”, 9-11 юни 2006, Бургас, Бургаски свободен университет, *Сборник доклади*, т. I: 99-103.
6. Попова М., Ал. Янков, Нежелани лекарствени реакции, *Наука Фармакология*, 2010 (1), 1:10-14.
7. Pocock SJ. Current issues in the design and interpretation of clinical trials. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1985;290:39-42
8. Raine J, Davis S. Spontaneous reporting-UK. *Pharmacovigilance*. Chichester, UK: John Wiley&Sons Ltd; 2002: 195-208.
9. Lee A, Bateman DN, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *Br Med J* 1997; 315: 519.
10. Davis S, Coulson R. Community pharmacists reporting of suspected ADRs: (1) the first year of the yellow card demonstration scheme, *Pharm J* 263:786-788
11. Morrison-Griffiths S, Pirmohamed M. Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. *Professional Nurse* 15 (2000), pp. 300–304.

За кореспонденция:

Гл.ас. маг. фарм. Евгени Григоров  
Фармацевтичен факултет  
Ул. Дунав №2 София-1000  
e-mail: [evgeni.grigorov@gmail.com](mailto:evgeni.grigorov@gmail.com)