

# Нежелани лекарствени реакции

Д-р Мария Попова,<sup>1</sup> маг. фарм. Александър Йонков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Изпълнителна агенция по лекарствата

<sup>2</sup>Директор на Изпълнителна агенция по лекарствата

## Въведение

Лекарствените продукти заемат важно място в медицината и специално в лечението на болните. Те лекуват или променят хода на заболяванията; възстановяват, коригират и модифицират физиологичните функции; предпазват от заболявания; подпомагат диагностицирането. Лекарствата в редица случаи имат животоспасяващ ефект. Известно е обаче, че наред с безспорната полза, при употребата им могат да възникнат нежелани лекарствени реакции. Тяхната роля за конкретния пациент и за обществото е много голяма. Нежелани лекарствени реакции възникват при около 6% от лекуваните. 5% от хоспитализациите се дължат на нежелани ефекти, а нежеланите лекарствени реакции са петата най-разпространена причина за смърт, настъпила в болница. Счита се, че 30–50% от нежеланите лекарствени реакции са предвидими.<sup>1</sup>

## Цел

Целта на настоящата статия е да представи основни понятия и схващания относно проследяването на лекарствената безопасност в постмаркетинговия период и да подчертава голямото значение на този процес за промените в медицинската практика.

10

## Материал и методи

Използвани са определенията на основни понятия, свързани с проследяването на лекарствената безопасност според българското и международното лекарствено законодателство. Представен е пътят от направеното съобщение през генерирането на сигнал до промяната в информацията на лекарствените продукти и произтичащите от това промени в терапевтичната практика.

## Объаждане

Познанията ни за нежеланите лекарствени реакции се получават частично в хода на проучванията на лекарствата – в предклиничната и клиничната фаза. Пълният профил на безопасност на едно лекарство обаче става известен само след навлизането в клиничната практика.<sup>2</sup> Причините за това са следните:

- ◆ Изпитванията върху животни не могат автоматично да се екстраполират върху хора.
- ◆ В провежданите в експериментална фаза клинични изпитвания броят на пациентите може да достигне 3000–5000 души, но тази експозиция не позволява статистически сигурно разпознаване на реакция с честота на появя под 1 на 1000, а отвъд границата на тази честота могат да се появят много тежки реакции.
- ◆ Продължителността и условията на провеждане на клиничните изпитвания са ограничени в сравнение с тези в реалната клинична практика.
- ◆ При клинични изпитвания не могат да бъдат обхванати достатъчно представители от различни възрастови групи; болните със съпътстваща патология/терапия, бременните и кърмещите често са сред изключващите критерии.
- ◆ Необходимостта лекарството да достигне бързо до болния при някои болести състояния, за които няма лечение или наличните възможности са недоволителни, става причина за ускорено разрешаване „под условие“. Разрешение под условие означава, че след навлизането в практиката е необходимо да се провежда засилено наблюдение за уточняване на профила на безопасност.

От гореизложеното следва, че защитата на общественото здраве изисква създаването на правила за проследяване на безопасността на лекарствата след навлизането в клиничната практика. Именно това е предмет на дейността на фармаковигиланса (pharmacovigilance), въведена в българското лекарствено законодателство с термина **проследяване на лекарствената безопасност** (ПЛБ). Съвременното определение за ПЛБ, което дава световната здравна организация, е: **Наука и дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани лекарствени реакции или други проблеми, произтичащи от употребата на лекарства.**<sup>1</sup>

По дефиниция нежеланата лекарствена реакция е всеки нежелан и непредвиден отговор на лекарствен продукт, който се проявява при приложение на продукта в дози, нормално използвани за лечение, профилактика или диагностика на заболяване при хора



или за възстановяване, корекция или модифициране на физиологична функция.<sup>4</sup>

Според конвенцията MedDRA честотата на НЛР се представя в следните групи: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); рядки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много рядки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### Описаны са следните видове нежелани лекарствени реакции:<sup>5</sup>

**Тип А** – Дозозависими. Те са свързани с фармакологичното действие, чести, предвидими и възпроизвеждани.

Пример – стомашно-чревно дразнене при употреба на НСПВС, обусловено от механизма на действие на този вид лекарства – помискане на простагландиновата синтеза. НЛР е резултат от намаляване на простагландините с протектично действие върху стомашната лигавица.

**Тип В** – Независими от дозата. Това са рядко срещани нежелани лекарствени реакции с неясен механизъм.

Пример – Малигнена хипертермия при лечение с невролептици.

**Тип С** – Зависими от дозата и продължителността на лечението. Те се срещат при продължително прилагане на даден лекарствен продукт.

Пример – Къшинг синдром, вследствие продължителна употреба на системни глукокортикоиди.

**Тип D** – Свързани с продължителността на приложението и отдалечени във времето реакции.

Пример – Тардива гликаназия при употреба на антипсихотици.

**Тип Е** – Реакции при спиране на лечението.

Пример – Адисонова криза при рязко спиране на лечение с кортикоиди; миокардна исхемия при рязко спиране на лечение с бета-блокери.

**Тип F** – Неочаквана липса на терапевтичен ефект. Често се касае за лекарствено взаимодействие.

**Пример:** Неефективност на орални контрацептиви поради ензимна индукция, предизвикана от други съвместно приложени лекарства; липса на ефект от лечение с валпроея киселина при съвместно прилагане на карбапенеми.

Източници на информация за нежеланите ефекти на лекарствата могат да бъдат: клинични изпитвания, фармакоепидемиологични проучвания, съобщенията за нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти. Ролята на съобщенията от медицински специалисти е незаменима, тъй като дават възможност за откриване на нежелани лекарствени реакции с честота под 1 на 5000-10 000 и такива, които се проявяват късно във времето след приложението на лекарствата. Съобщенията от медицинските специалисти са важни и защото те са евтин метод, който не изисква инвестиции. Основен недостатък на този източник на данни е възможно не съобщаване. Проблемът с ниската активност на съобщаване е повсеместен, но за България той е много голям.

## 10 несъстоятелни причини да не се съобщават подозирани нежелани лекарствени реакции

### 1. Не съм убеден, че реакцията е свързана с приложение на лекарството.

Съобщенията обхващат подозирани, а не сигурно-свързани реакции. Достатъчно е съобщителят да счита, че връзката между лекарството и реакцията не може да бъде изключена.<sup>4</sup>

### 2. Има много данни, които не са ми известни за пациентта.

Едно съобщение се приема за Валидно, ако съдържа поне следното: 1. данни за пациент; 2. данни за съобщителя; 3. подозирани лекарство/лекарства; 4. нежелана реакция. При възможност по случая се събира допълнителна информация (follow up).

### 3. Не съм убеден, че е законно да предоставям такава информация за пациентта.

При съобщаването идентичността на пациента не се разкрива, но той трябва да е идентифициран. Необходими са или инициали, или пол, или възраст. Тяхната роля е за отстраняване на дубли-

рани съобщения (например съобщение, направено и от лекуващия лекар, и от медицинската сестра).

### 4. Не бих искал въз основа на предоставена от мен информация да ми бъде търсена отговорност за неправилно лечение.

Информацията за съобщителя не се използва за проверка на неговата работа, още повече, че с наличните данни това не е възможно. Тя е много важна, за да не се допусне злоупотреба и съобщаване от друг, който се позовава на неговото име. Всяка получена информация се Валидира само след осъществяване на връзка със съобщителя и изричното му потвърждение, че той е изпратил съобщението.

### 5. Не желая да имам неприятности с компанията, производител на лекарството.

Фармацевтичните компании са заинтересованы от събирането на информация за нежелани лекарствени реакции. Те са задължени да поддържат екип, който проследява безопасността на техните



лекарствени продукти и липсата на съобщения за НЛР се приема за недобра активност и от тяхна страна. Данни за контакт със съобщителя се предоставят на фармацевтичната компания само при изрично дадено съгласие от съобщителя.

## 6. Лекарството е съвсем ново и много обещаващо и не считам, че е Възможно да има особено тежки нежелани реакции.

Новите лекарства трябва да бъдат наблюдавани с особено внимание за нежелани реакции, тъй като експозицията е все още малка и информацията за техния профил на безопасност е недостатъчна. В някои държави те са предмет на специално наблюдение за безопасност. Бъдещото лекарствено законодателство в Европейския съюз предвижда публикуване на листи с всички нови лекарства, като обект на специално активно проследяване.

## 7. Имам много голям опит с това лекарство и не допускам то да е причина за наблюдаваната реакция.

Съществуват редки и много редки по честота нежелани лекарствени реакции, които са тежки и следователно важни за идентифициране. Те могат да не се срещнат в практиката на всеки лекар. Развитието на фармакогенетиката показва, че има индивидуални генетични предиспозиции за появя на дадена нежелана реакция и опитът с генетично-различни пациенти не може да се счита за показателен. Не бива да се забравя, че подозрението за роля на лекарствения продукт съществува, ако няма друга правдоподобна причина и времевата връзка не е отхвърляна.<sup>2</sup>

## 8. Не разполагам с жълта карта – формуляр, за да изпратя съобщението.

Формулярът е само подпомагащ при изпращане на реакцията, тъй като насочва за необходимите данни, които трябва да се предоставят. Съобщението може да бъде направено с помощта на ксероксно копие на формуляра или след разпечатването му от интернет; чрез писмо в свободен текст; по телефона. най-лесният и евтин начин е чрез директно попълване в интернет и електронно изпращане на формуляра.

### Адрес за изпращане на Вашите съобщения: Изпълнителна агенция по лекарствата

София 1303

ул. „Дамян Груев“ № 8

тел. 02/890 34 34

e-mail: [pharmacovig@bda.bg](mailto:pharmacovig@bda.bg)

online: [www.bda.bg/](http://www.bda.bg/)

Формуляр за нежелани лекарствени реакции

## 9. Не вярвам да има последствия от това, че съобщавам.

Погрешно е да се смята, че една, макар и тежка реакция, трябва винага да доведе до прекратяването на употребата на даден лекарствен продукт. Процесът, който протича е следният: Събрани съобщения се събират в база данни и от тях се генерира „сигнал“. Сигналът представлява съобщена информация за възможна причинно-следствена връзка между нежелано събитие и лекарство, когато връзката е непозната или недостатъчно добре документирана до момента. Обикновено е необходимо повече от едно съобщение за генериране на сигнал. Генерирането на сигнал е най-важната активност в проследяването на безопасността.<sup>5</sup> По тази причина най-ценни са съобщенията за подозирани неочаквани нежелани лекарствени реакции. След генерирането на сигнал за предполагаема връзка между дадена нежелана реакция и определен лекарствен продукт започва проверката на тази т. нар. работна хипотеза. Тя включва оценка на всички налични данни за връзката – настоящи и получени в миналото; проверка на качеството на данните; оценка на медицинската значимост на проблема; доказателствата за причинно-следствена връзка; препоръка за провеждане на постмаркетингови изпитвания на безопасността и др. Едва след завършване на тази оценка се стига до регуляторно решение, което цели да възстанови благоприятното съотношение риск-полза за лекарствения продукт. Това може да бъде добавяне на противопоказание, специално предупреждение, нови нежелани лекарствени реакции и др. Ако въпреки предприетите мерки съотношението полза риск остава негативно, се пристъпва към прекратяване на разрешението за употреба.

След присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. всички съобщения задължително се изпращат в европейската база данни за нежелани лекарствени реакции – Eudra Vigilance. Тя е огромна база данни, в която съобщението на всеки медицински специалист има реална възможност да участва в генерирането на сигнал. По тази причина смисълът от изпращане на съобщения днес е значително по-голям.<sup>6</sup>

## 10. Не вярвам да има полза за мен и моите пациенти.

Значението на проследяването на лекарствената безопасност – от направеното съобщение, през генерирания сигнал и регуляторната промяна са много важни за пациентите и за лекарите, тъй като те непрестанно стават причина за промени в терапевтичната практика.

## **Ето някои примери:**

Комбинираните хормонални контрацептиви имаха одобрена индикация лечение на остеопороза, но след обобщаването на резултатите от дългосрочни проучвания за рисковете от рак на гърдата, яйчиците и ендометриума и Вено-тромботични инциденти, те се префърнаха в средство на Втори избор и на практика загубиха ролята си в лечението на остеопорозата.<sup>6</sup>

Селективните инхибитори на циклооксигеназата COX-2, т. нар. коксиби, се доказваха като много ефикасни лекарства с изключително благоприятен профил на безопасност по отношение на стомашно-чревната токсичност. Данните от клинични проучвания обаче показваха повишен риск от сърдечни инфаркти и мозъчни инсулти и станаха причина за прекратяване разрешението за употреба на Vioxx и за добавяне на нови противопоказания и предупреждения при употребата им. Коксибите са противопоказани при пациенти с исхемична сърдечна болест, цереброваскуларна болест и периферна артериална болест. Повишено внимание се изисква при прилагането им при пациенти с риск от развитие на такива заболявания – хипертоници, пушачи, диабетици. Препоръчва се прилагането на най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време.<sup>6</sup>

## **Значение за терапевтичната практика на нови данни за безопасността на лекарствата**

### **Клонидогрел и Взаимодействие с инхибитори на протонната помпа<sup>6</sup>**

Инхибиторите на протонната помпа променят активността на ензима СУР 2C19. Същият ензим е необходим за превръщането на клонидогрел в биологично активна форма в човешкия организъм. Доказано е че съвместната употреба с омепразол и есомепразол може да доведе до намаляване на ефикасността му поради затруднено превръщане в активна форма. Комбинираното приложение на лекарства, съдържащи клонидогрел и такива, съдържащи омепразол/есомепразол не се препоръчва. Наличините към момента доказателства не са достатъчни за същото заключение при съвместна употреба на клонидогрел с други инхибитори на протонната помпа. Проявява се насочено наблюдение и проучване на влиянието на други лекарства върху инхибирането на метаболизма на клонидогрел, както и въздействието на генетичната предпосиция при т. нар слаби метаболизатори на СУР 2. Не бива да се допуска понижаване на активността на това важно за клиничната практика лекарство, тъй като това увеличава риска от сърдечни или мозъчни инциденти.

### **Сибутрамин – суспензиране (Временно прекратяване) на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи сибутрамин<sup>6</sup>**

То бе наложено от резултатите на проучването SCOUT. Дизайнът на това проучване цели да докаже доколко намалението на телесното тегло със сибутрамин повлиява сърдечно-съдовите инциденти при пациенти със затлъстяване и наднормено тегло, които имат сърдечно-съдово заболяване или сърдечно-съдов риск. Данните от проучването показваха повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, като мозъчен инсулт и миокарден инфаркт, и лекарствените продукти, съдържащи сибутрамин, бяха суспензириани във всички държави на ЕС. Подробното разглеждане на всички налични данни ще даде отговор на въпроса дали все пак има категория пациенти, при които разрешението риск/полза при лечение със сибутрамин е положително. Междувременно изписването и отпускането на сибутрамин не е разрешено.

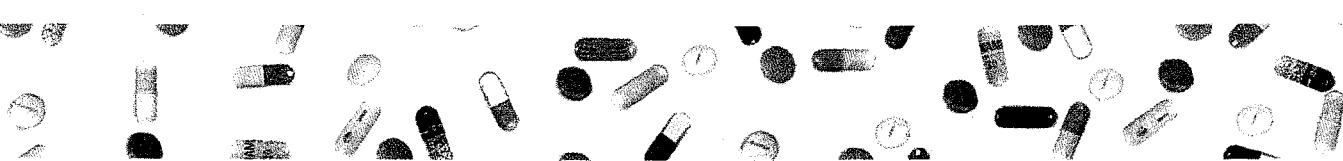
### **Нимезулид – последни препоръки за безопасност във връзка с риска от хепатотоксичност<sup>6</sup>**

Дългогодишното проследяване на риска от развитие на чернодробни увреждания при лечение с нимезулид приключи с мерки за ограничена употреба на продукта: нимезулид се предписва само като средство на Втори избор; максималната продължителност на курса на лечение е 15 дни; използва се минималната ефикасна доза за възможно най-кратък период; противопоказано е комбинирането му с други потенциално хепатотоксични лекарства, алкохолизъм и наркотична зависимост. При появя на грипоподобни симптоми или температура лечението се преустановява, тъй като те могат да бъдат първи симптоми на хепатотоксичност.

### **Гадолиний-съдържащи контрастни вещества за магнитнорезонансна образна диагностика – класификация според риска за развитие на нефрогенна системна фиброза<sup>6</sup>**

През 2006 г. беше открита връзка между употребата на контрастни вещества, съдържащи гадолиний, и риск от системна нефрогенна фиброза – рядко заболяване с лоша, често фатална прогноза. В продължение на няколко години тази връзка беше проучвана и към момента контрастните вещества са разделени в три групи, отразяващи степента на риска за развитие на заболяването и изискванията за спазването на определени предпазни мерки при употреба.

Групата на силнорискови контрастни вещества включва: Optimark, Omnipaque, Magnevist, Magnesita и Gado-MRtratipharm. Те са противопоказани за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива с чернодробна трансплантация и новородени до 4 сед-



мици след раждането. Пробверката на състоянието на бъбрената функция е задължителна преди прилагането им. Кърменето трябва да бъде преустановено поне в продължение на 24 ч. след провеждане на изследването.

За средно-рисковите – Vasovist и Primovist, и ниско-рисковите – Dotarem, ProHance и Gadovist, се препоръчва включване в информацията на предупреждение за пациенти с тежка бъбренна недостатъчност и такива с чернодробна трансплантиация. При тези две групи също се препоръчва изследване на бъбрената функция преди прилагането на контраст. Решението за прекратяване на кърменето до 24 часа след изследването се взема от лекуващия лекар и майката.

За всички гадолиний-съдържащи лекарствени вещества се въвежда предупреждение за повишено внимание при пациенти в напредната възраст във връзка с очакваното ограничение на бъбрената функция; уточнението, че предприемането на хемодиализа за защита от нефрогенна системна фиброза не се е доказвало ефикасно и препоръка стриктно да се документира използвания контраст.

Регулярно публикуване на промените в лекарствената безопасност и препоръките за промяна в клиничната практика може да бъдат намерени на интернет страницата на Изпълнителна агенция по лекарствата в частта Информация за медицинските специалисти, раздел Съобщения по лекарствена безопасност.

## Заключение

Значението на проследяването на безопасността на лекарствата в постмаркетинговия период е ключово за изграждане на рационално терапевтично поведение. Развитието на познанията ни за нежеланите ефекти на лекарствата е невъзможно без участието на медицинските специалисти в съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции. Национална система за съобщаване на нежелани лекарствени реакции е представена в Методичното указание за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти, което се издава и актуализира ежегодно от Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ). Със съгласието на ИАЛ в това издание е публикувано Методичното указание и копие на жълтата карта за съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции.

## Литература

1. Ralf Edwards. Drug benefits and Risks & International textbook of Clinical Pharmacology Adverse Drug Reactions 2001; 195–209.
2. Christian Benichou. Adverse Drug Reactions A practical Guide to diagnosis and Management 1995; X–XV.
3. Oliver Jones. Managing a suspected adverse drug reaction. *Student BMJ* 2001; 09:261–304.
4. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ДВ бр.31/13.04.2007 г.).
5. Guideline on the use of statistical signal detection method in the Eudravigilance Data analysis system 2008; 4–22.
6. EMA Press releases 2005–2010.