



Медицински Университет - Пловдив

Фармацевтичен факултет

Катедра "Фармацевтични науки"



маг.-фарм. ВИОЛЕТА ИЛКОВА ГЕТОВА

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователно-научна степен „доктор”

докторска програма:

„Фармакоикономика и фармацевтична регулация”

Пловдив, 2018



Медицински Университет - Пловдив

Фармацевтичен факултет

Катедра "Фармацевтични науки"



маг.-фарм. ВИОЛЕТА ИЛКОВА ГЕТОВА

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователно-научна степен „доктор”

докторска програма:

„Фармакоикономика и фармацевтична регулация”

НА ТЕМА:

**Регулаторни и практически аспекти на участието на
пациентите в проследяването на лекарствената
безопасност**

Научен ръководител: Доц. Станислав Георгиев, дф

Пловдив, 2018

Научно жури:

- Председател: Проф. Маргарита Касърова, дф – вътрешен – Медицински Университет Пловдив

- Членове:
 - доц. Станислав Георгиев, дф – вътрешен – Медицински Университет Пловдив
 - чл.-кор. проф. д-р Мила Власковска, дм, дмн – външен – Медицински Университет София
 - доц. Асена Стоименова, дф – външен – Медицински Университет София
 - доц. Христина Лебанова, дф – външен – Медицински Университет Плевен

- Резервни членове:
 - Проф. д-р Иванка Костадинова, дм – вътрешен – Медицински Университет Пловдив
 - Доц. Мона Стефанова, дф – външен – пенсиониран преподавател

Дисертационният труд съдържа 177 страници и е онагледен с 12 таблици и 43 фигури. Библиографията съдържа 150 литературни източника, от които 46 на кирилица и 104 на латиница.

Авторът е външен за Медицински Университет Пловдив.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Увод	5
II.	Научна хипотеза, цел и задачи	6
III.	Материали и методика на проучванията	7
IV.	Собствени проучвания – резултати и дискусия	11
1.	Концептуални аспекти на участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност	11
1.1.	Сравнителен анализ за изчерпателност на някои от приложимите добри практики	
1.2.	Критичен анализ на проследяването на лекарствената безопасност при специфични групи пациенти	
1.3.	Проследяване на безопасността на специфични групи лекарства	
2.	Регулаторни аспекти на участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност	18
2.1.	Проучване на елементите от опаковката на лекарствените продукти със значение за лекарствената безопасност	
2.2.	Анализ и коментар на елементи от кратката характеристика и листовката на лекарствените продукти със значение за лекарствената безопасност	
2.3.	Динамика в пациентското съобщаване след въвеждане на призива за съобщаване на нежелани лекарствени реакции в листовката на лекарствените продукти	
3.	Научно-практически аспекти на включването на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност	25
3.1.	Ретроспективен анализ на база данни на получените в ИАЛ съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти за периода 2012-2016 г.	
3.2.	Пряка индивидуална анкета сред пациенти и немедицински лица	
3.3.	Разработване на информационни материали за пациенти с цел повишаване на информираността за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти	
4.	Дискусия и ограничения на проучванията	44
V.	Изводи	46
VI.	Заключение	47
VII.	Приноси	48
VIII.	Публикации свързани с дисертационния труд	49
IX.	Участия в научни форуми свързани с дисертационния труд	49

Използвани съкращения

ДФП – Добра фармацевтична практика
ЕМА – Европейска агенция по лекарствата
ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата
ЛБ – лекарствена безопасност
ЛП – лекарствен продукт
МЗ – Министерство на здравеопазването
НЗОК – Национална здравно-осигурителна каса
НКО – Национален компетентен орган
НЛР – нежелана лекарствена реакция
НСЦРЛП – Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти
ОМ – учебни материали
ОПЛ – общопрактикуващ лекар
ПАДБ – периодичен актуализиран доклад за безопасност
ПЛБ – проследяване на лекарствената безопасност
ПРУ – притежател на разрешение за употреба
ПСМС – пряко съобщение до медицинските специалисти
ПУР – план за управление на риска
СЗО – Световна Здравна Организация
FDA – Food and Drug Administration
FIP – Международна фармацевтична федерация – International Pharmaceutical Federation
MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
PAES – Post-authorization efficacy studies
PASS – Post-authorization safety studies
PGEU – Фармацевтична Група на Европейския Съюз - Pharmaceutical Group European Union
PRAC – Комитет за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност –
Pharmacovigilance risk assessment committee
PSMF – pharmacovigilance system master file

I. Увод

Основна цел на съвременното общество е постигането на добро качество на живот и благополучие, в това число и добро здравословно състояние. В поддържането му важна роля играят лекарствените продукти (ЛП). Те се различават от останалите продукти и стоки по това, че са високо специфични системи, чиито свойства не са познати на широката общественост. Потребителите не могат да преценят кога и при какви обстоятелства ще имат нужда от тях, как и в какво количество да ги приемат, нито как да ги сравнят, за да направят информиран избор. От тук произтича нуждата им от независим източник на достоверна лекарствена информация. Поради специфичните характеристики на ЛП, дейностите с тях са строго регулирани и за лекарствената информация също има високи изисквания за обективност и независимост.

Основната цел на системата по здравеопазване, и в частност на фармацевтичната, е пациентът да има достъп до качествени, ефикасни и безопасни лекарства. Информацията за безопасността на всеки нов лекарствен продукт до момента на разрешаването му за употреба е ограничена в параметрите на проведените с него клинични изпитвания. Проследяването на лекарствената безопасност в практиката след получаване на разрешение за употреба се извършва чрез системите за проследяване на лекарствената безопасност (pharmacovigilance системи). Обект на лекарствената безопасност са нежеланите лекарствени реакции (НЛР), лекарствените грешки, липсата на ефект, употребата при неодобриени или недобре проучени показания, случаите на хронично или остро отравяне, оценка на лекарствено-свързаната смъртност, злоупотребата или неправилната употреба на лекарствата и взаимодействията им с химични вещества, други лекарства или храни. Данните за НЛР на даден ЛП след разрешаването му за употреба се събират от различни източници: пост-маркетингови проучвания, програми за подпомагане на пациента, спонтанни съобщения за НЛР от медицински специалисти и пациенти.

Пациентското докладване е важен принцип, залегнал в съвременното фармацевтично законодателство на ЕС, който цели да стимулира пациентите да вземат по-активно участие в терапевтичния процес. Това е причината фундамент на Европейската законодателна рамка по отношение на лекарствата да е строгата регулация, която да гарантира информираност на обществото и прозрачност на процесите в този сектор. Така на пациента се дава възможност да прави информиран избор на база на данни от проверени източници, и от своя страна да предоставя информация, отношение и резултат от терапията и значението на потенциално възникналите НЛР за ежедневните му дейности и общо благосъстояние. Осъществяването на този своеобразен триалог създава предпоставки за повишаване на съгласието (compliance) и придържането (adherence) към терапията и подобряване на комуникацията между пациентите, медицинските специалисти и регулаторните институции.

II. Научна хипотеза, цел и задачи

1. Научна хипотеза

Предоставената възможност за докладване на НЛР от пациентите представлява значим и не достатъчно добре използван ресурс за събиране на нови и валидни данни за проследяването на лекарствената безопасност. Необходимо е факторите, ограниченията и аспектите на въздействие върху този процес да бъдат по-детайлно систематизирани, проучени и оценени.

2. Цел

Настоящото изследване има за цел да бъдат проучени, анализирани и систематизирани възможно най-пълно концептуалните, регулаторни и практически аспекти на участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност.

3. Задачи

Реализираните изследователски задачи се свеждат до:

- 3.1. Преглед на законодателната рамка и съвременното научно познание за проследяването на лекарствената безопасност с акцент върху пациентското докладване и факторите, които го повлияват;
- 3.2. Проучване и систематизиране на концептуални аспекти и предизвикателства за участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност;
- 3.3. Анализ на регулаторните измерения и нагласи на пациентите за участие в проследяването на лекарствената безопасност и инструментите, които биха подобрили степента на съобщаване на НЛР;
- 3.4. Ретроспективен анализ на база данни от пациентски съобщения, дефиниране на основните им характеристики и ограничения;
- 3.5. Разработване на информационни материали за пациенти за повишаване на информираността за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти.

III. Материали и методика на проучванията

1. Използвани методи

1.1. Подбор и преглед на научни публикации за целите на литературния обзор

Подборът и проучването на научните публикации са извършени чрез дефиниране на ключови думи и търсене в научните бази данни PubMed, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect за период от повече от 20 (двадесет) години, 1993 – 2016 г., вкл.

Използвани са по десет ключови думи на английски (*medicinal product, pharmacovigilance, adverse drug reaction, patient, spontaneous reporting, drug information, pharmaceutical legislation, risk-minimization measure, benefit/risk ratio, rationale drug use*) и български (*лекарствен продукт, лекарствена безопасност, нежелана лекарствена реакция, пациент, спонтанно съобщаване, лекарствена информация, фармацевтично законодателство, риск-минимизиращо средство, съотношение полза/риск, рационална лекарствена употреба*) езици, с помощта на които са идентифицирани и подбрани 82 научни публикации, отговарящи на критериите. В последствие те са прегледани, селектирани, обобщени и включени в литературната справка по дисертационния труд.

1.2. Анализ на съдържанието (*content-analysis*)

- Проведен е сравнителен анализ на съдържанието на **Добрата фармацевтична практика** на FIP/СЗО и **Правилата за Добра фармацевтична практика** на БФС (версии 2009 г. и 2016 г.) с фокус върху директната съпоставка на елементите, касаещи безопасна лекарствена употреба;
- В анализа на съдържанието са включени **модули VI, XV и XVI от Добрата практика по проследяване на лекарствена безопасност (ЕМА)** с цел систематизиране и определяне на значението за основните участници в системата по проследяване на лекарствената безопасност, техните отговорности и срокове за изпълнение на дейностите. Анализирани са процесите и способите за комуникация на информацията, свързана с безопасността вътре и извън системата по ПЛБ, особеностите на индивидуалните съобщения за НЛР в зависимост от съобщителя и минималните изисквания към валидността за получените съобщения;
- Извършен е анализ на съдържанието на **Guideline on patient leaflet and packaging, EMA** и систематизиран преглед на информацията включена в опаковката на ЛП: видове данни и начин на представяне, основни изисквания на Европейско и национално ниво, значение на информацията върху опаковката за лекарствената безопасност.

1.3. Документен анализ

- Проведен е законодателен анализ на действащите към момента на разработване на дисертационния труд Европейски регламенти и директиви в областта на проследяването на лекарствената безопасност, въвеждането на пациентското докладване в хронологичен порядък от държавите-членки и други регулаторни мерки по отношение на ПЛБ и елементите на продуктовата информация;
- За националното законодателство в България методът е приложен към Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина и Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина /отм./; наредби на Министерство на здравеопазването; Устройствен правилник на ИАЛ; Правила за добра фармацевтична практика на БФС, съгласно Закон за съсловната организация на магистър-фармацевтите;

- Извършен е критичен анализ на концептуалните схващания и данни за проследяването на лекарствената безопасност при **специфични групи пациенти** (бременни, кърмачки, жени в детеродна възраст; педиатрични и гериатрични пациенти) и за **специфични групи лекарствени продукти** (ваксини; биологични лекарства, ЛП под допълнително наблюдение маркирани с ▼; растителни и хомеопатични лекарства), лекарствената форма и помощните вещества;
- Проведен е анализ и критичен коментар на данните от Годишен доклад на ИАЛ, Бюлетин НЛР и елементи на **кратката характеристика на продукта и листовката за пациента** със значение за лекарствената безопасност.

1.4. Анализ на бази данни

- Проведен е **ретроспективен анализ** на база данни на получените в ИАЛ съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти за период 2012-2016 г., вкл. по следните критерии:
 - Начин на докладване – по телефон/чрез уеб-страницата на ИАЛ/друго;
 - Съотношение сериозни/несериозни НЛР;
 - Съотношение очаквани/неочаквани НЛР;
 - Най-често докладвани фармакологични групи лекарства по АТС код.
- **Изчислена е динамиката в пациентското съобщаване** на НЛР към ИАЛ след въвеждане на призива за съобщаване на нежелани лекарствени реакции в листовката на лекарствени продукти (2012 – 2016 г.).

1.5. Метод на пряката, индивидуална, анонимна анкета с анкетна карта

За целите на настоящия дисертационен труд е съставена, статистически валидирана и проведена пряка индивидуална анкета с анкетна карта с въпроси от затворен тип (Приложение № 1 на дисертационния труд). Анкетната карта е анонимна и е предназначена за хора без медицинско образование. Състои се от общо 12 въпроса – 4 върху демографското състояние и 8 същински въпроса по темата на проучването. Моделът на извадката е сред отзовалите се, с минимален обем 267 човека. Участниците в анкетното проучване са набирани сред амбулаторни пациенти на лекарски практики, медицински центрове и диагностично-консултативни центрове. Проучването е проведено в периода юни-октомври 2017 г. Заложеният минимален обем на извадката е съобразен с изискванията за проста случайна извадка, показател с форма на относителен дял и размер 50% (най-големият възможен обем) и максимално допустима грешка $\pm 6\%$. Заложеният минимален обем е надхвърлен и поради това може да се приеме, че резултатите са достоверни.

В проучването са се включили 325 пациента, но 9 от анкетните карти са отстранени от анализа поради непълноти при валидирането. Анализирани са отговорите на останалите 316 човека взели участие в проучването.

Анкетната карта започва с кратко обръщение към анкетираните, в което се пояснява целта на провежданото проучване. Въпросникът започва с въпросите относно социологически данни – пол, възраст, образование, местоживеене.

1.6. Статистически методи използвани при обработката и представянето на резултати от проучванията

Количествените променливи са представени като медиана и размах (минимум и максимум), а категориите – като абсолютни и относителни честоти. За анализ на резултатите от проведеното анкетно проучване са използвани следните аналитични статистически методи:

- Хи квадрат – анализ за оценка на връзката между категориите променливи (при таблици 2*2 е приложен екзактен тест на Фишер);
- Непараметрични тестове на Ман-Уитни и Кръскал-Уолис за сравняване на количествени променливи при независими извадки;
- Формата на разпределението на количествените променливи е оценена с теста на Колмогоров-Смирнов.

1.7. Общи изследователски методи

- Исторически метод – при преглед на литературата е следвана историческа хронологичност, свързаност и надграждане на информационния масив;
- Системен анализ – при провеждането на проучванията с регулаторен характер, чрез декомпозиция, синтез и индукция (на ниво ЕС и България);
- Интернет справка и преглед на съдържанието на официални уеб-сайтове, посочени в използваната литература;
- Метод на теоретичния дедуктивен анализ за разкриване на вътрешни връзки и взаимодействия между различни данни и процеси;
- Графично и таблично представяне на резултатите – общо са изработени 43 фигури; 12 таблици и 3 приложения.

2. Алгоритъм на създаване на информационни материали за целите на дисертационния труд

В рамките на реализацията на изследването са създадени обучителни материали за повишаване на информираността на пациентите за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти. Общият алгоритъм на създаване преминава през три основни етапа:

- Предварителен – свързан с преглед на литературните публикации относно идентификацията на неудовлетворените информационни потребности, наличните обучителни материали за пациенти и специфичните особености, на които трябва да отговарят;
- Същински – дефиниране на целите, обхвата и съдържанието на информационния материал съобразно целевата фокус-група, синтез на текстове, нагледни материали и обем;
- Заключителен – оценка на изготвените информационни материали, чрез тестване в целевата аудитория.

3. Системни признаци на проучванията

За провеждане на отделните проучвания по дисертационния труд са предварително дефинирани следните признаци:

- Единици на проучване, наблюдение, анализ и синтез;
- Характеристики на проучването/изследването;
- Входящи и изходящи критерии;
- Дизайн, организация, време и място;
- Ограничения и научна допустимост.

4. Систематизиране на материали и данни за проучванията

За целите на настоящия дисертационен труд са използвани материали и данни от:

- ✓ Международни и национални регистри, бази данни, програми, институции, проекти и инициативи с насока на работа проследяване на лекарствената безопасност;
- ✓ Анкетно проучване сред лица с немедицинско образование (пациенти) в амбулаторната практика;
- ✓ Работни документи на международни и национални институции, агенции, експертни и съсловни организации;
- ✓ Нормативна регулация в областта на лекарствените продукти в хуманната медицина.

IV. Собствени проучвания – резултати и дискусия

1. Концептуални аспекти на участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност

1.1. Сравнителен анализ за изчерпателност на някои от приложимите добри практики

Добра фармацевтична практика

Добрата фармацевтична практика (ДФП) е концепция на СЗО и Международната фармацевтична федерация (FIP). Според ръководството на СЗО и FIP ДФП се дефинира като „практикуване на фармацевтичната професия, което отговаря на нуждите на хората, които от своя страна използват фармацевтични услуги, за да гарантират оптимална, базирана на доказателства грижа; в подкрепа на практиката е от основно значение изграждането на национална рамка от стандарти за качество и ръководства“. В България в сила са Правила за добра фармацевтична практика, които са разработени от Българския фармацевтичен съюз и утвърдени от министъра на здравеопазването през 2009 г., изменени, допълнени и утвърдени от МЗ през 2016 г.

В основата на разработената от СЗО и FIP Добра фармацевтична практика лежат шест принципа, като от значение за концепцията „лекарствена безопасност“ са:

- Идентифициране и справяне с лекарствено-свързани проблеми;
- Гарантиране на ефективна лекарствена употреба;
- Предотвратяване на вреда от лекарството.

Сравнителният анализ между ръководството на СЗО и действащите в нашата страна Правила за Добра фармацевтична практика показва, че международните стандарти за качество на фармацевтичните грижи са имплементирани в България (таблица 1).

Ръководство по Добра фармацевтична практика на СЗО/FIP	Правила за Добра фармацевтична практика - България
Фармацевтите да са на разположение на пациентите с или без предварителна уговорка	Осигуряване на възможност за провеждане на конфиденциални разговори с пациенти; отпускане на лекарствени продукти и други продукти със значение за здравето с гарантирано качество; предоставяне на подходяща информация и съвети за пациентите, наблюдение на ефектите от лекарствената употреба и активно докладване на нежелани лекарствени реакции
Промоция на здраве	Дейности по насърчаване на здравословен начин на живот
Гарантиране на ефективност на лекарствените продукти	Осъществяване на връзката между производител, търговец на едро; осигуряване на експертна обратна връзка към производителите и дистрибуторите по отношение качеството, ефикасността и безопасността на предлаганите лекарствени продукти
Предотвратяване на вреда от лекарствата	Гарантиране на правилна лекарствена употреба, която е насочена към постигане на максимална полза за пациентите; предотвратяване на нежеланите лекарствени реакции
Осъществяване на отговорна употреба на ограничени здравни ресурси	Насърчаване на рационална и икономически ефективна лекарствена употреба и предписване; фармацевтичната практика трябва да бъде адекватна на икономическите фактори

Таблица 1. Основни принципи на ДФП в ръководството на СЗО и в България.

Добра практика по лекарствена безопасност – модул VI

Модул VI на GVP разглежда процеса на докладване на нежелани реакции към лекарствени продукти във всички негови аспекти. За да се приеме един случай на докладвана НЛР за валиден е необходимо наличие на минимум четири компонента:

- Един или няколко идентифицируем/и съобщител/и (първоизточник);
- Един единствен идентифицируем пациент;
- Един или няколко заподозрян/и лекарствен/и продукт/а;
- Една или няколко нежелана/и лекарствена/и реакция/и.

Извън тези необходими данни съобщението трябва да представя разумна времева и причинно-следствена връзка. Тук играе роля индивидуалната медицинска оценка на всеки един от случаите.

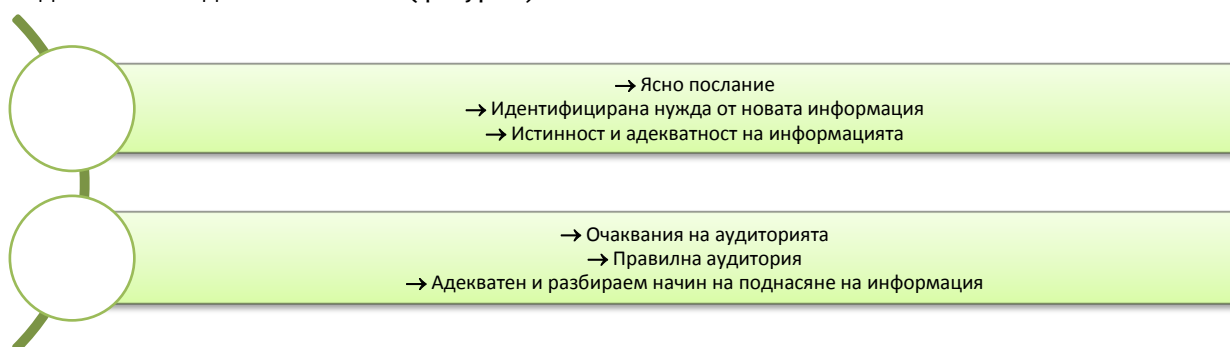
Важно е да се отбележи, че Добрата практика *не разграничава по тежест* съобщенията получени от медицински и немедицински лица. Те имат еднаква важност за проследяването на лекарствената безопасност и трябва да бъдат обработени по абсолютно аналогичен начин.

От прегледа на някои елементи на модул VI от GVP се вижда, че в рамките на едно съобщение за НЛР пациентите могат да бъдат едновременно съобщители и пациенти, т.е. да *съвместяват в себе си два от компонентите необходими за валидност на доклад за НЛР*. В Добрата практика по лекарствена безопасност пациентите и медицинските специалисти като първоизточници на информация за НЛР са поставени на едно равнище. Те могат взаимно да се допълват чрез видово специфичната информация, която предоставят, но не и да компрометират достоверността и валидността на събраните данни съгласно лична преценка.

Добра практика по лекарствена безопасност – модули XV и XVI

12

Модул XV от Добрата практика по лекарствена безопасност разглежда средствата на комуникация на информация свързана с безопасността на лекарствата. В модул XV като неразривна част от процеса по комуникиране на информация за безопасността на лекарствата е и *аудиторията*, която ще бъде неин адресат. Тук, както при съобщаването на нежелани лекарствени реакции, пациентите и медицинските специалисти са еднакво значими като потенциални адресати на нова информация свързана с безопасността. Това е съвсем логично, тъй като именно *пациентите са преките потребители на лекарствените продукти* и адекватната им информираност създава предпоставки за по-високо ниво на съгласие с терапията. В тази връзка е важно да бъде споменато и доколко е подходяща и приложима информацията: тя следва да кореспондира на очакванията на адресатите, тоест да бъде практически значима за тях и да бъде поднесена по адекватен начин (фигура 1).



Фигура 1. Фактори и компоненти гарантиращи ефективност при комуникация за ЛБ.

Модул XVI от Добрата практика по лекарствена безопасност е посветен на допълнителните риск-минимизиращи мерки, които могат да се предприемат при предписване и употреба на даден лекарствен продукт или фармакологичен клас. GVP подчертава, че въвеждането на допълнителни мерки за намаляване на риска не бива да представлява тежест за нито един от участниците във фармацевтичната система, особено за пациентите.

Обучителните материали и програми представляват допълнителни риск-минимизиращи средства, които могат да бъдат предназначени за медицински специалисти или за пациенти. Друг вид допълнително риск-минимизиращо средство е системата за контролирана дистрибуция. Контролираната дистрибуция е важна, когато употребата на лекарствения продукт крие вече известен риск от сериозни нежелани реакции или когато за започване на терапия с него са необходими високо специфични изследвания и/или показания и/или обучение. Системите за контролирана дистрибуция позволяват проследяването на произведените и отпуснати количества лекарствен продукт и по този начин дават възможност за предотвратяване на злоупотреба с него.

Не на последно място по важност са и програмите за превенция на бременност. Те са от изключително значение при лечение с лекарствени продукти с доказана тератогенност. При тях основен акцент е осъзнаването на сериозността на тератогенния риск от пациентите и предоставяне на достоверна информация относно надеждността на методите за контрацепция.

Прегледът на избрани модули от Добрата практика по лекарствена безопасност недвусмислено показва, че причина за разработване и цел на прилагането на риск-минимизиращите мерки и дейности при употреба на лекарства е гарантирането на тяхната *максимална ефективност и безопасност за пациента*. В GVP са заложили предпоставки за активно участие на пациента в избора на терапевтична стратегия, което е и необходимо условие за нейния успех.

1.2. Критичен анализ на проследяването на лекарствената безопасност при специфични групи пациенти

Бременни, кърмачки и жени в детеродна възраст

Употребата на лекарства по време на бременност и кърмене е специфичен проблем на фармакологията и фармакотерапията. При взимане на терапевтично решение водеща е оценката на съотношението полза за бременната/риск за плода. Трябва да се отбележи, че тук понятието „безопасност“ е твърде условно, тъй като се открояват някои особености затрудняващи оценката на безопасност при употреба на лекарствата по време на бременност:

- Лекарствените продукти могат да имат различен профил на безопасност по време на различните стадии на бременността;
- Потенциалните и/или настъпили нежелани ефекти в повечето случаи не могат да бъдат навреме идентифицирани и предотвратени;
- Фармакокинетиката и излъчването на лекарството в майчиното мляко не е напълно изучено за всички лекарства и може да варира между отделните молекули от един фармакологичен клас;
- В пост-маркетинговото наблюдение не се събират достатъчно данни за употреба на лекарствата по време на бременност и кърмене, на базата на които да се осъществи достатъчно надеждна оценка на профила на безопасност в тези случаи.

В допълнение към това трябва да се има предвид, че при много хронични заболявания лишаването от лекарствена терапия по време на бременност също крие много висок риск от увреждане на плода (епилепсия, диабет, автоимунни заболявания, психични разстройства). Важно е да се има предвид, че рискът от тератогенни ефекти не се ограничава само до системната употреба

на лекарствени продукти. Този въпрос е много актуален, особено в контекста на приключилото преразглеждане на безопасността на ретиноидите при употреба от бременни жени. Ретиноидите за системна употреба са противопоказани за употреба от бременни жени. PRAC извърши оценка на ефективността на взетите мерки за предпазване от забременяване по време на терапия с ретиноиди и издаде препоръка за ограничаване на употребата и на локални ретиноид-съдържащи лекарства по време на бременност.

Към специфичните за проследяване на лекарствената безопасност групи пациенти следва да се причисляват и жените в детеродна възраст. Съвременната регулация разполага със средства за минимизиране на риска при лекарствени продукти с вече установена тератогенност. Това обаче не изчерпва всички аспекти от лекарствената бдителност по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст. В голяма част от случаите настъпването на нежелани лекарствени реакции при тези групи пациенти *предхожда* тяхното идентифициране. При разработване на лекарствените продукти, и особено по време на тяхното пост-маркетингово наблюдение, има ясно идентифицирана нужда от прилагане на специфични методи за мониторинг и оценка на профила на безопасност по време на бременност, кърмене и в детеродна възраст.

Пациенти в педиатрична и гериатрична възраст

Основен проблем на фармакотерапията в педиатрична възраст е определянето на дозировката на лекарствата. Съществува висок риск от надвишаване на допустимата или недостатъчна доза за постигане на терапевтичен ефект. Физиологичните системи на детския организъм се характеризират с известна незрялост, а в процеса на израстване се наблюдават бързи изменения на телесната маса, площ и структура. Примери за това са прегледите на употребата на кодеин-съдържащи лекарства при деца за облекчаване на болкови състояния през 2012-2013 г. и за кашлица и простуда през 2014 г. И двата прегледа на безопасността извършени от PRAC завършиха с препоръки за ограничаване на употребата на кодеин при деца под 18 годишна възраст поради висок риск от токсичност и непредвидимост на функцията на лекарство-метаболизиращите системи. Педиатричните пациенти са и в по-голяма степен изложени на риск от неблагоприятно въздействие на помощните вещества, влизащи в състава на даден лекарствен продукт. Специфичен риск при педиатричната популация е потенциалното влияние на употребата на лекарства за хронични заболявания върху процеса на развитие и съзряване на органите и системите. Поради трудностите в дозирането и недоброто охарактеризиране на метаболизма на детския организъм, в голяма част от случаите лекарствата при педиатрични пациенти се употребяват извън одобрените показания, т.е. off-label. Както вече бе споменато, такъв вид лекарствена употреба влиза в обсега на дейностите по проследяване на лекарствена безопасност.

Гериатричните пациенти са една от най-големите групи потребители на лекарства. Една от ключовите характеристики на по-напредналата възраст е полипрагмазията: по-възрастните пациенти страдат от повече заболявания, за лечението на които взимат повече лекарства. При тях се наблюдава завишен риск от лекарствени взаимодействия, кумулиране и токсичност. С напредване на възрастта се забавят процесите на метаболизъм и екскреция, наблюдава се понижаване на телесната маса и промени в разпределението на лекарствените вещества в организма. От психосоматична гледна точка, гериатричните пациенти са по-склонни към грешки при прием на лекарства: пропускане на прием, повторен прием, объркване на едно лекарство с друго. Всички тези фактори са предпоставка за възникване на по-голям брой нежелани лекарствени реакции, които изискват задълбочен анализ и оценка.

На базата на гореспоменатите възрастово обусловени характеристики на лекарствената употреба при педиатрични и гериатрични пациенти може да се заключи, че прилагането на стандартните методи за пост-маркетингово наблюдение недостатъчно чувствителни към множеството аспекти на безопасността и налагат тяхното преосмисляне и адаптиране.

1.3. Проследяване на безопасността на специфични групи лекарства

Ваксини

Ваксинацията е един от най-ефективните начини за превенция на сериозни и дори животозастрашаващи заболявания. Сложността на проследяването на безопасността на ваксините е обусловена от множество различни по природа фактори.

Ваксините са комплексни биологични продукти, в чийто състав влизат множество антигени, живи микроорганизми, адюванти, консерванти и др. Освен това, като биологични продукти ваксините трябва да се съхраняват при специални температурни условия. Друг проблем на безопасността на ваксините е поставянето на няколко ваксини наведнъж. Това затруднява оценката на причинно-следствената връзка между конкретен лекарствен продукт ваксина и настъпилата нежелана реакция след ваксинация.

Ваксинациите обикновено се извършват на здрави, но много млади организми, които не са завършили напълно своето развитие. Те са по-чувствителни на вредно въздействие и по-уязвими към усложнения. Не съществува метод, по който може да се предвиди реакцията на организма към поставената ваксина. Това затруднява оценката на ефективността и безопасността на ваксините особено като се вземе предвид, че няма еквивалентна неваксинирана популация, която да служи за сравнение.

Не на последно място, част от проблемите на ваксиналната безопасност е и обществената нагласа. В последните години в България се наблюдава масирана медийна кампания срещу задължителните ваксинации. Тъй като оценката на причинно-следствената връзка между реакциите и ваксините е трудна, всяко настъпило неблагоприятно събитие в постваксиналния период може да бъде отдадено на имунизацията. Така вместо да се съобщават и документират изрядно случаите на реакции след ваксини, те придобиват повече характер на кампанийна анти-реклама.

Разработването на специфични стандарти за събиране и оценка на данни от текущата употреба на ваксините би могло да служи за оценка на рисковете свързани с имунизациите в ранна детска възраст. Това би имало и важно значение при взимане на решение за поставяне на някои от съществуващите незадължителни ваксини, напр. имунизации срещу ротавирусни инфекции или папиломни вируси. Преглед на безопасността на ваксините срещу HPV вече бе извършен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност през 2015 г. Тогава повдигнатите съмнения за повишена честота на регионален болков синдром и синдром на постурална ортостатична тахикардия при жени вследствие поставяне на ваксини срещу HPV-вируси бяха отхвърлени поради липса на данни за завишена честота на тези синдроми в популацията от ваксинираните жени.

Биологични лекарствени продукти

Биологичните лекарствени продукти са нова ера в лечението на множество неопластични, автоимунни, респираторни и други заболявания. Изключително трудна е оценката на характеристиките на тези продукти, поради биологичната им природа и възможните вариации в качеството и състава им. Пост-маркетинговото наблюдение и събиране на данни за нежелани

лекарствени реакции може да допринесе са оценката на съотношението цена/качество и да подпомогне избора на продукт при започване на нова терапия или промяна в настоящата.

Най-голям проблем на безопасността на биологичните продукти е имунологичният отговор на организма към тях. Имунологичните реакции са непредвидими и често пъти сериозни и трудни за оценка и обработка. И тук, подобно на ваксините, е важно използването на методи за пост-маркетингово наблюдение, които да отразяват адекватно сложността на този тип лекарствени продукти.

Лекарствени продукти под допълнително наблюдение

Концепцията за допълнително наблюдение на лекарствените продукти е въведена с промените в законодателството на ЕС от 2012 г. В кратката характеристика и листовката на продуктите под допълнително наблюдение се поставя обърнат равноностранен черен триъгълник ▼, придружен с изречение обясняващо значението му. Когато лекарствен продукт е поставен под допълнително наблюдение медицинските специалисти са стимулирани да докладват всички подозирани нежелани лекарствени реакции до компетентните власти.

В практическото приложение на допълнителното наблюдение обаче има и някои разминавания. Например на всички нови биологични продукти се поставя символ за допълнително наблюдение, но на получените разрешение за употреба преди 2012 г. това става само след допълнителна преценка на необходимостта (напр. ваксините Хексацима и Пентаксим). Недостатъчната информираност на обществото, а в много случаи и на медицинските специалисти, води по-скоро до *избягване на употребата* на лекарствени продукти под допълнително наблюдение отколкото до по-задълбоченото им проучване. Възниква въпросът подходящо ли е маркирането на лекарствените продукти по един или друг начин без това да е придружено, или дори *предхождано*, от информиране на широката общественост за смисъла и целта му. Друг важен въпрос е изработването на специфични за допълнителното наблюдение методи за събиране на пост-маркетингови данни, които действително да са с по-широк обхват от стандартните методи за докладване и оценка на съобщения за НЛР.

Растителни и хомеопатични лекарствени продукти

Растителните лекарствени продукти имат сложен химичен състав, като обикновено фармакологичното им действие се дължи на целия комплекс биологично активни вещества. За растителните лекарствени продукти няма единен регулаторен стандарт и в Европа през последните години те стават все по-достъпни за потребителите. Особено високи са рисковете, когато биологичноактивните вещества влизат в състава на хранителни добавки, тъй като към тях няма изисквания за контрол върху качествения състав и оценка на профила на безопасност преди пускането им на пазара.

Важни източници на трудности при проследяването на безопасността на растителните лекарствени продукти са и безконтролната им употреба и потребителската култура. Поради органичния състав и достъпност пациентите най-общо ги приемат за *безвредни*. Употребата на растителни продукти обикновено е форма на самолечение, тъй като не е предварително консултирана със специалист. Не са предвидени и възможни взаимодействия с други лекарствени продукти. При настъпване на нежелана реакция пациентът обикновено изобщо *не счита за възможна* причинно-следствена връзка с растителния продукт, което е и причина за изключително ниското ниво докладване на НЛР при тази група лекарствени продукти. Подходящ пример в това отношение са продуктите съдържащи екстракт от жълт кантарион. Приемането на жълт кантарион

едновременно с лекарства от множество различни фармакологични класове крие сериозен риск от нежелани реакции. Продуктовата информация на лекарствата със съдържание на жълт кантарион обикновено включват достатъчно подробна информация за възможните взаимодействия и рисковете свързани с тях. В голяма част от случаите обаче те се отпускат без *лекарско предписание* и така се повдигат въпросите до каква степен пациентите разбират и осъзнават описаните възможни нежелани реакции и къде би трябвало да е мястото на медицинския специалист в превенцията им. Актуалната ситуация при хранителните добавки е още по-сложна, тъй като няма законови изисквания за описание на възможни НЛР. При тях силно застъпени са претенциите за фармакологичен ефект за сметка на липсата на необходимите предупреждения. Подобен е и проблемът с хомеопатичните продукти, за които също се смята, че не могат да навредят, въпреки че *липсва активно проследяване на безопасността им*.

От разгледаното до тук, най-общо може да се заключи, че настоящата система за проследяване на лекарствената безопасност е създадена основно с фокус върху лекарства от синтетичен произход, а не биологично активни вещества изолирани от лечебни растения. Създаването на система за проследяване на безопасността за растителни и хомеопатични лекарствени продукти би могло да бъде изцяло ново направление във фармацевтичната регулация, което ще отрази и актуалната тенденция за завръщане към природните и органични продукти и фитолечението.

Лекарствена форма и помощни вещества

В състава на всеки лекарствен продукт освен активното вещество с фармакологично действие неизменно влизат и помощни вещества. Всяко помощно вещество има собствени физикохимични свойства и действие, поради което бива включено в лекарствения продукт. В последно време възникват въпроси доколко помощните вещества повлияват организма и каква би могла да е потенциалната вреда за пациента от тяхната употреба. Особено уязвими на потенциално вредно въздействие са деца, пациенти с тежки хронични заболявания и имунокомпрометирани пациенти. Някои от преразглежданията на безопасността от последните години засягат именно такива въпроси:

- През 2016 г. PRAC извърши преразглеждане на безопасността на инжекционни кортикостероиди за лечение на алергични състояния. Установено бе, че в състава на някои от тези продукти влиза *лактоза*, която е изолирана от краве мляко. Тя сама по себе си е *алерген* и това постави въпроса дали наличието на лактоза от животински произход не *компрометираща действието* на тези лекарствени продукти. Препоръката на PRAC бе в състава на инжекционните кортикостероиди лактозата от животински произход да бъде заменена с друго помощно вещество без алергизиращ потенциал;
- В Швеция през 2016 г. бяха наблюдавани случаи на *тежка лекарствена интоксикация* вследствие на употреба на таблетки парацетамол с удължено освобождаване. Една от хипотезите за възникване на тези случаи бе *нарушаване на кинетиката на освобождаване* на лекарственото вещество през полимерния слой от хидроксипропил метилцелулоза изграждащ таблетката, което води до компрометиране процеса на дифузия и бързо освобождаване на надтерапевтичната доза парацетамол с последваща тежка интоксикация. След като извърши преглед на данните за безопасността, PRAC издаде препоръка да бъде прекратено маркетингането на Европейския пазар на парацетамол-съдържащите лекарства с удължено освобождаване;
- Преразгледани бяха и гадолиний-съдържащите контрастни вещества използвани за магнитно-резонансна образна диагностика. Установено бе, че след приложение те се отлагат

в мозъка. Въпреки че към момента това не се свързва с конкретна проява на вредно въздействие, PRAC препоръчва временно прекратяване на разрешението за употреба на някои от линейните гадолиний-съдържащи контрастни вещества и използване на останалите само при изключителна необходимост и във възможно най-ниска доза.

Видно е, че пост-маркетинговото наблюдение не бива да се ограничава само до фармакологичното действие на активните вещества, тъй като с приема/приложението на лекарствени продукти в организма навлиза комплексна система от вещества с различни характеристики и функции. Възниква нова гранична област между технологията на лекарствата, фармакологията и лекарствената безопасност, която изисква високоспецифичен научен подход и разкрива хоризонти за развитие на иновативни риск-минимизиращи мерки съобразени с лекарствената форма и помощните вещества.

Дигитализация

Критичното разглеждане на специфични проблеми на проследяването и оценката на безопасността показва, че досегашните унифицирани методи за пост-маркетингово наблюдение и събиране на данни за лекарствено-свързани проблеми не могат да дадат достатъчно изчерпателна информация, тъй като не отразяват спецификите на отделните групи потребители и лекарства. Наред с това трябва да се имат предвид и динамичните промени в технологията и тяхната роля в ежедневието. Все повече хора използват мобилни приложения, социални мрежи и онлайн общества като източник на здравна или лекарствена информация. В България вече има множество популярни и високо посещавани уеб-сайтове, форуми и фейсбук групи, в които могат да се намерят постове с информация относно употреба на лекарствени продукти. В немалка част от случаите в дискусийните форуми се споделят и обсъждат поява и развитие на рядко срещани нежелани реакции към активни вещества с утвърдена употреба (омепразол, фамотидин, левоцетиризин, салбутамол и др.). От практическа гледна точка модернизирването на възможните начини за съобщаване на нежелани лекарствени реакции би спомогнало за навлизането на тази дейност като рутинен елемент на лекарствената употреба и неизменна част от терапевтичния процес.

2. Регулаторни аспекти на участието на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност

2.1. Проучване на елементите от опаковката на лекарствените продукти със значение за лекарствената безопасност

Опаковката на лекарствените продукти е елемент с голямо значение за пациентите, тъй като съдържа първата информация за ЛП, с която потребителят влиза в контакт. По тази причина тя трябва да носи ключови послания и предупреждения и е удачно поставянето на лесно разпознаваеми визуални елементи, които да ги илюстрират. Както всички останали елементи от завършения лекарствен продукт, така и съдържанието и външният вид на опаковката също подлежат на строга регулация и одобрение. Между държавите-членки се наблюдават големи различия във вида, обема и начина на поднасяне на информацията върху опаковките. Най-общо предупрежденията върху опаковката са концентрирани в няколко посоки, но отново се наблюдават големи различия в текста и/или пиктограмата, които се поставят върху опаковките на продуктите в отделните държави (таблица 2 и 3).







Държава-членка	Статус на отпускане отбелязан с текст върху опаковката	Придружаващ символ
Австрия	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание в аптека Отпуска се единствено в аптека 	n/a
Белгия		Две червени черти за специално предписание
България	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание По специално лекарско предписание По ограничено лекарско предписание (за болнична употреба) Болнична опаковка Без лекарско предписание 	Две червени/сини черти
Хърватия Чехия	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание Без лекарско предписание 	n/a
Франция	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание По специално лекарско предписание + придружаващ текст (спазване на предписаните дози; ограничен брой дни лечение) За болнична употреба По болнично предписание По първоначално болнично предписание По предписание от конкретен специалист За употреба от специалист За спешна употреба 	Правоъгълна рамка с червен или зелен цвят (в зависимост от националната класификация на ЛП), в която е поставен придружаващият текст
Унгария	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание Без лекарско предписание По специално лекарско предписание за амбулаторно лечение По специално лекарско предписание за амбулаторно лечение под наблюдение от специалист По специално лекарско предписание за болнично лечение По специално лекарско предписание със съдържание на наркотични или психотропни вещества По специално лекарско предписание, може да доведе до злоупотреба или развитие на зависимост По специално лекарско предписание, ново лекарство с недобре проучени НЛР 	n/a
Германия	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание Без лекарско предписание, само в аптеки За болнична употреба 	n/a
	<ul style="list-style-type: none"> По специално лекарско предписание 	Буква в червен или зелен в зависимост от националната

Гърция		класификация на ЛП
Ирландия	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание Без лекарско предписание 	РОМ
Италия	<ul style="list-style-type: none"> Без лекарско предписание Без лекарско предписание за самолечение По лекарско предписание По лекарско предписание за еднократно изпълнение По специално лекарско предписание от конкретен специалист По специално лекарско предписание от конкретен специалист за еднократно отпускане По специално лекарско предписание със съдържание на психотропни или наркотични вещества За болнична употреба За употреба само от специалист 	n/a
Холандия	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание Без лекарско предписание, само в аптеки Без лекарско предписание в аптеки и дрогерии Без лекарско предписание за свободна продажба 	n/a
Полша	<ul style="list-style-type: none"> Без лекарско предписание По лекарско предписание По ограничено лекарско предписание По специално лекарско предписание За болнична употреба 	OTC Rp Rpz Rpw Lz
Португалия	<ul style="list-style-type: none"> Без лекарско предписание По лекарско предписание По лекарско предписание за многократно отпускане По ограничено лекарско предписание По специално лекарско предписание 	n/a
Румъния	<ul style="list-style-type: none"> По лекарско предписание, само в аптека По лекарско предписание (валидност до 6 месеца) за многократно отпускане По специално лекарско предписание По ограничено лекарско предписание (болница, амбулаторна употреба) 	n/a

Словакия	<ul style="list-style-type: none"> • Без лекарско предписание • По лекарско предписание • По ограничено лекарско предписание • По специално лекарско предписание 	n/a
Словения	<ul style="list-style-type: none"> • За болнично лечение • За лечение в здравни заведения • За диагностика в болница и амбулаторно лечение • За амбулаторно лечение • Без лекарско предписание, само в аптеки • Без лекарско предписание 	H ZZ H/Rp Rp/Spec
Испания	<ul style="list-style-type: none"> • По лекарско предписание • За болнична употреба • За диагностицирано в болница • По лекарско предписание за амбулаторно лечение под наблюдение от специалист • Болнична опаковка • За дългосрочно лечение 	H DH ECM
Швеция	<ul style="list-style-type: none"> • По лекарско предписание • Отпуска се единствено в аптека 	POM P

Таблица 2. Статус на отпускане отбелязан върху опаковките на лекарствени продукти в страни от ЕС.

Специфична информация/ Предупреждение за потенциален риск	Символ/текст върху опаковката	Държава-членка
Препоръки за рециклиране/изхвърляне	Предупредителен текст за рециклиране и изхвърляне съгласно действащото законодателство	Австрия – не е задължително България
	Предупредителен текст за връщане на неизползваните количества в аптека	Чехия Словакия
Съдържание на лесно запалими съставки		Финландия Румъния Латвия – не е задължително
		Испания
		Германия

Съдържание на радиоактивни съставки		Румъния Полша – не е задължително Словакия
		Испания
Кръвен продукт	Предупредителен текст	Австрия Франция
Генеричен лекарствен продукт	Предупредителен текст	Италия
	MG	Португалия
	EFG	Испания
Съдържание на наркотични/психотропни вещества	§	Словения
	⓪ или ◐ или ●	Испания
	Две червени/сини черти	България Белгия Португалия
	Предупредителен текст	Франция
Потенциално влияние върху способността за шофиране		Австрия Румъния
		Дания Финландия Исландия Норвегия Латвия – не е задължително
		Франция
	△ или ▲	Словения
	⊖ или △	Полша – не е задължително
		Испания
	Предупредителен текст	Италия


		Белгия – не е задължително
Лекарствен продукт предназначен само за външна употреба	Предупредителен текст	Португалия
Употребата на лекарството може да доведе до положителна допинг-проба	Предупредителен текст	Австрия
		Италия

Таблица 3. Предупредителни символи върху лекарствените опаковки в някои страни от ЕС.

Така се оказва, че единственото *напълно* синхронизирано по външен вид, обем и обхват предупреждение на територията на Съюза е това за допълнителното наблюдение на някои лекарствени продукти. Обърнатият черен триъгълник засега обаче не се поставя върху опаковката.

2.2. Анализ и коментар на елементи от кратката характеристика и листовката на лекарствените продукти със значение за лекарствената безопасност

Съгласно Европейското законодателство структурата на кратката характеристика и листовката за пациента е идентична за всички лекарствени продукти разрешени за употреба на територията на Съюза. На фигура 2 са показани някои елементи от съдържанието на КХП и листовка за пациента, които са от особено значение за проследяването на лекарствената безопасност и гарантирането на употреба на лекарствата съгласно техните одобрени показания и характеристики.

Кратка характеристика на продукта	Листовка за пациента
<ul style="list-style-type: none"> • Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба <ul style="list-style-type: none"> • Взаимодействия с други ЛП и други взаимодействия • Фертилитет, бременност и кърмене • Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини <ul style="list-style-type: none"> • Нежелани лекарствени реакции • Призив за съобщаване на НЛР <ul style="list-style-type: none"> • Предозиране • Несъвместимости • Специални условия на съхранение 	<ul style="list-style-type: none"> • Призив за прочитане на цялата листовка • Призив за консултиране с медицински специалист • Какво трябва да знаете преди употреба? (предупреждения и предпазни мерки) <ul style="list-style-type: none"> • Взаимодействия с други ЛП и храни и напитки <ul style="list-style-type: none"> • Бременност и кърмене • Шофиране и работа с машини • Възможни нежелани лекарствени реакции <ul style="list-style-type: none"> • Призив за съобщаване на НЛР <ul style="list-style-type: none"> • Съхранение

Фигура 2. Елементи от КХП и листовка за пациента със значение за лекарствената безопасност.

2.3. Динамика в пациентското съобщаване след въвеждане на призива за съобщаване на нежелани лекарствени реакции в листовката на лекарствените продукти

С въвеждането на законодателството от 2012 г. се създава нов източник в събирането на пост-маркетингови данни за безопасност – съобщения за нежелани реакции получени от пациенти и немедицински лица. Това води до увеличаване на общия брой доклади за НЛР и нов тип диференциране на получените съобщения. По-активно съобщаване както от медицински

специалисти, така и от пациенти показват и данните за обработените от ИАЛ съобщения за НЛР през последните години (фигура 3).



Фигура 3. Динамика в съобщаването на НЛР от медицински специалисти и пациенти след 2012 г.

2012 година

За цялата 2012 г. общият брой доклади за НЛР, които са постъпили в ИАЛ са 253. Общо за 2012 г. докладите от пациенти са само 6 на брой. До 02.07.2012 г., когато влиза в сила новото законодателство, в Изпълнителната агенция по лекарствата са постъпили 4 случая от пациенти, които са невалидни и необработени, тъй като съобщителите не са се обърнали към медицински специалисти за съставяне на доклад за нежелана лекарствена реакция.

2013 година

Общият брой доклади за НЛР постъпили в ИАЛ е 450 – значително по-голям брой (77,8%) в сравнение с 2012 г. От тях 42 (9,33%) са случаите директно докладвани към Изпълнителната агенция. Общият брой на съобщенията от немедицински лица нежелани лекарствени реакции са 28, които представляват 26% от директно получените от ИАЛ доклади.

2014 година

За 2014 г. общият брой доклади за НЛР е 460, като отново се наблюдава слаб ръст от 2,2%, от които 68 (14,8%) са доклади от немедицински лица. През 2014 г. повече от половината от съобщенията от немедицински лица случаи на нежелани лекарствени реакции са докладвани директно към ИАЛ.

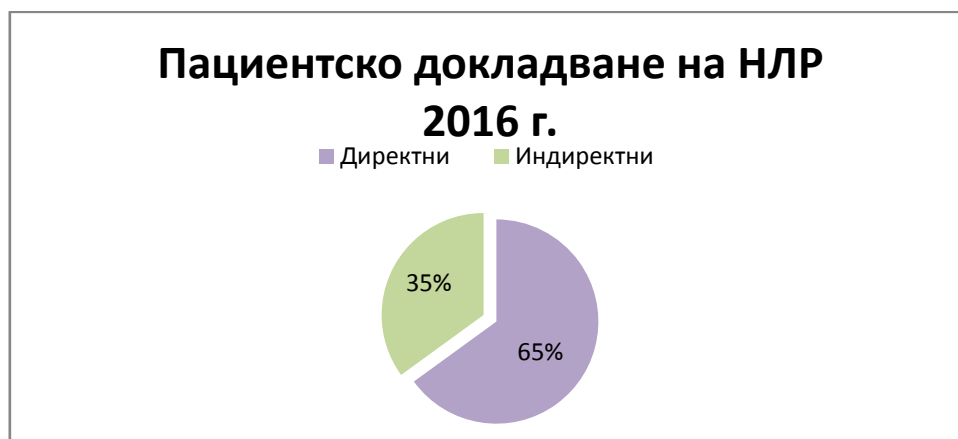
2015 година

През 2015 г. общият брой доклади за НЛР е 589, като отчетеният ръст спрямо предходната година е 28%, а спрямо първата година от периода на анализ 132,8%. От тях 121 (20,5%) са съобщения от немедицински лица. Това бележи почти двойно увеличение на броя на съобщенията от пациенти

случаи на НЛР за една година. 58% от всички пациентски съобщения за НЛР през 2015 г. са директно докладвани към ИАЛ.

2016 година

През 2016 г. валидните случаи на нежелани лекарствени реакции докладвани в ИАЛ са 799. Броят на съобщенията от немедицински лица бележи лек спад (16% общия брой доклади за НЛР). През 2016 г. обаче се наблюдава нарастване с почти 10% на дела на директно докладваните към ИАЛ нежелани реакции от пациенти (фигура 4).



Фигура 4. Дялово съотношение на директното и индиректното докладване на НЛР от пациенти за 2016 г.

Като общо заключение на тази част от собствените проучвания може да се отчете, че в България е постигнато активизиране на участието на пациентите в ПЛБ. Бързото нарастване на масата на докладите за НЛР и краткосрочното постигане на целите на промените от 2012 г. в Европейското законодателство са превърнали пациента в активен участник и източник на информация за системата за ПЛБ.

3. Научно-практически аспекти на включването на пациентите в проследяването на лекарствената безопасност

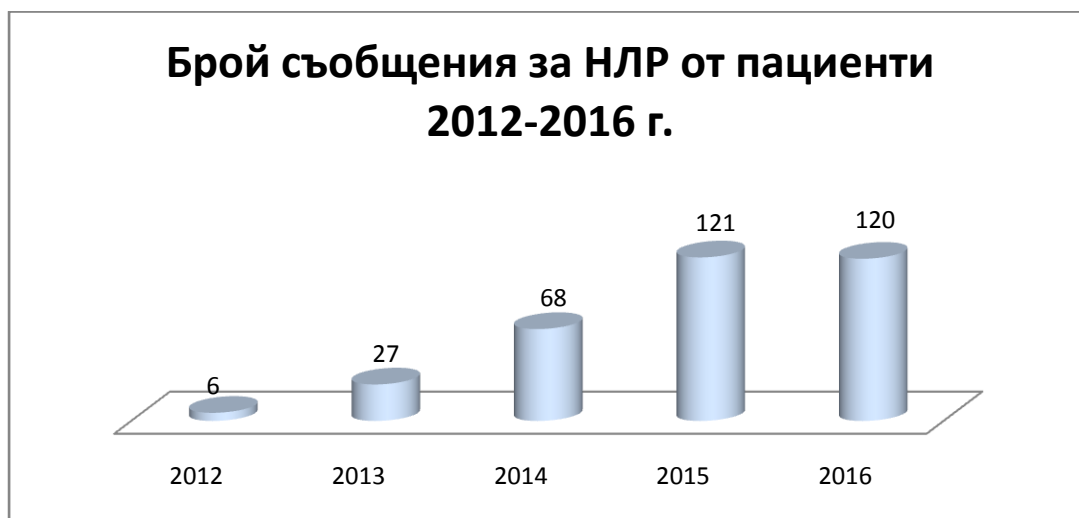
3.1. Ретроспективен анализ на база данни на получените в ИАЛ съобщения за НЛР от пациенти/потребители за периода 2012-2016 г.

Проведен е анализ на наличните в базата данни на ИАЛ съобщения за нежелани лекарствени реакции изпратени от пациенти след въвеждането на законодателството от юни 2012 г. Структурирането на информацията за анализа е извършено съгласно следните критерии:

- Начин на докладване;
- Съотношение сериозни/несериозни НЛР;
- Съотношение очаквани/неочаквани НЛР;
- Най-често докладвани фармакологични групи лекарства по АТС код;
- Демографска характеристика на пациента – пол/възраст.

Общият брой на включените в анализа съобщения през годините е относително нисък, като това може да се обясни най-вече с непознаване на системата и възможността за докладване. Фактори с негативно влияние са също липсата на достатъчно задълбочена здравна култура и притеснение у съобщителите. През последните две години на периода - 2015 и 2016 г. имаме относително стабилен брой съобщения – 16 на 1 млн. население.

Най-ясната тенденция, която се наблюдава в съобщенията за НЛР от пациенти е прогресивното повишаване на техния брой. Най-голям ръст спрямо предходната година се наблюдава през 2014 г., когато броят на пациентските съобщения се е повишил с 252% за една година (фигура 5).



Фигура 5. Динамика в броя съобщения за НЛР докладвани от пациенти към ИАЛ 2012-2016 г.

Начин на докладване

От анализа на данните се дефинират четири начина на докладване на НЛР от пациенти:

- Чрез притежателя на разрешението за употреба;
- Чрез уеб-базирания формуляр на сайта на Изпълнителната агенция по лекарствата;
- По електронна поща директно до ИАЛ;
- На обявения в листовките на лекарствените продукти национален телефон за съобщаване на НЛР в Изпълнителната агенция.

Според проведен анализ *телефонното обаждане е категорично най-предпочитаният начин за директно съобщаване на НЛР*, съпоставяйки броя на телефонните съобщения с този на директните съобщения изпратени чрез уеб-формуляра и по електронна поща. През 2016 г. броят на изпратените формуляри чрез уеб-сайта се увеличава двойно спрямо 2015 г. Най-малък е броят на директните съобщения изпратени по електронна поща в ИАЛ (фигура 6).

Ясното предпочитание на пациентите към телефонното съобщаване на нежелани реакции показва *значението на личния контакт с медицински специалист*, който да обясни механизма на съобщаване на НЛР и да извлече необходимата информация. От анализирания данни за останалите възможности за докладване може да се заключи, че *пациентите предпочитат стандартизирания формат на формулярите за докладване на НЛР*.



Фигура 6. Начин на докладване на НЛР от пациенти в периода 2012 – 2016 г.

Съотношение сериозни/несериозни НЛР

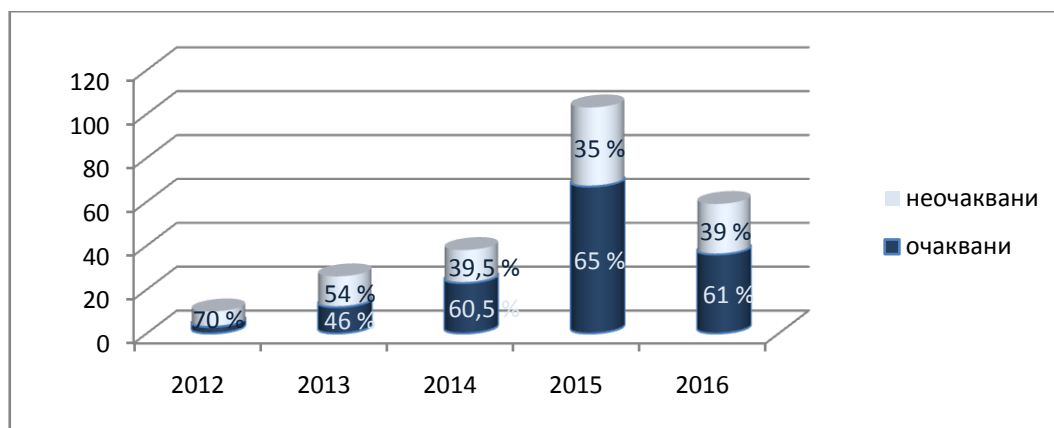
През 2012 г. от всички пациентски съобщения само едно касае сериозна нежелана лекарствена реакция. През следващите години – 2013, 2014 и 2015 г. пациентите съобщават предимно сериозни НЛР. През 2016 г. се наблюдава по-голям брой съобщения за несериозни НЛР спрямо сериозните, но разликата е минимална и почти се наблюдава равенство между двата типа съобщения (фигура 7). В това отношение пациентските съобщения следват тенденциите в световен мащаб.



Фигура 7. Съотношение сериозни/несериозни НЛР съобщени от пациенти в периода 2012-2016 г.

Съотношение очаквани/неочаквани НЛР

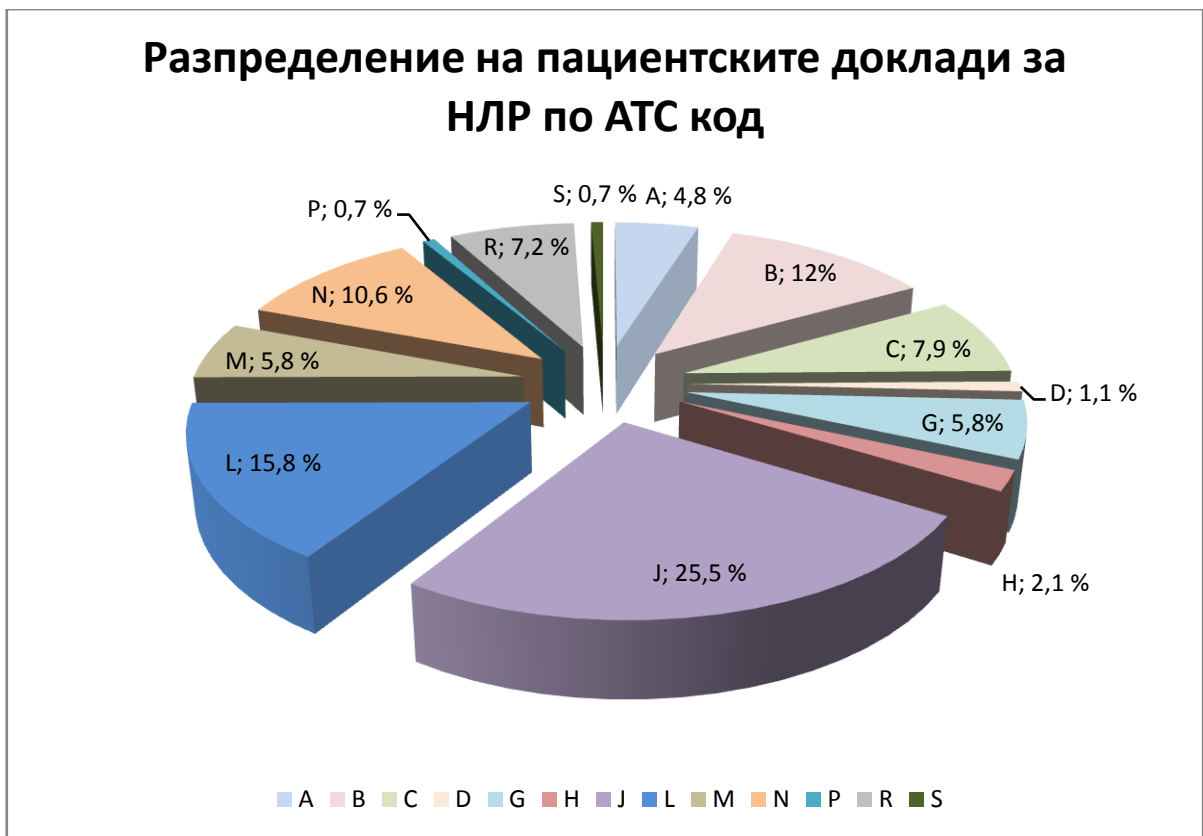
По отношение на вероятността за поява на нежеланите реакции, тоест описани ли са в продуктовата информация, не се наблюдава ясна и устойчива тенденция. Неочакваните нежелани реакции преобладават в докладването през 2012 г. и 2013 г. През 2014, 2015 и 2016 г. са докладвани предимно известни НЛР, като процентното им съотношение през трите години е относително постоянно (фигура 8). През анализирания период са постъпили и съобщения за случаи на НЛР, в които не може категорично да се установи дали реакциите трябва да се числят към очакваните или към неочакваните. Причината за това е затруднените обработка и анализ на пациентските съобщения и широкият обхват на термините включени в КХП и листовката на пациента.



Фигура 8. Съотношение очаквани/неочаквани НЛР съобщени от пациенти в периода 2012-2016 г.

Най-често докладвани фармакологични групи по АТС код

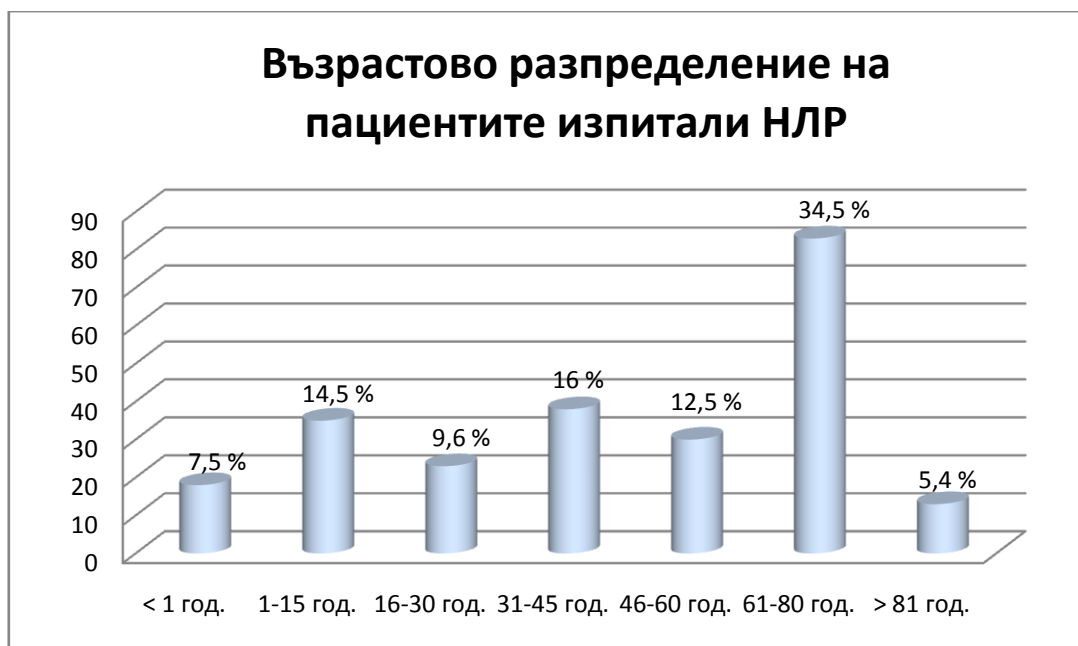
Големият брой съобщения за лекарствени продукти с АТС код J: Антиинфекциозни средства за системно приложение вероятно се дължи и на факта, че в тази група влизат задължителните ваксини, както и употребата на антибиотици без лекарско предписание (фигура 9). От проведеня анализ на данните прави впечатление, че няма съобщения за НЛР за хомеопатични и растителни лекарствени продукти. През 2016 г. са постъпили няколко доклада за нежелани реакции свързани с употреба на хранителни добавки, които не са обработени, тъй като те не влизат в компетентността на ИАЛ и обхвата на дисертацията.



Фигура 9. Разпределение на пациентските доклади за НЛР по АТС код в периода 2012-2016 г.

Демографски данни на пациентите

В периода 2013 – 2016 г. по-голям брой от пациентите, които са изпитали НЛР са от женски пол (57%). Изключение прави само 2012 г., когато преобладават мъжете. По отношение на възрастовата група, от съобщенията за които има такива данни, *най-голям брой нежелани лекарствени реакции са изпитали хора над 60 години, а най-малко са докладите касаещи пациенти на възраст между 15 и 30 години*. Голям брой са съобщенията за пациенти на възраст под 1 година и тези на възраст между 1 и 15 години, като в тази група влизат съобщенията от родители и нежеланите реакции след ваксинации (фигура 10). Тези данни потвърждават данните за профила на пациентите за целите на изследване на лекарствената употреба, публикувани в научната литература и маркетинговите анализи.



Фигура 10. Разпределение на докладите за НЛР според възрастовата група на пациентите в периода 2012-2016 г.

От направения анализ на нежеланите лекарствени реакции докладвани от пациенти в България може да се заключи, че е постигнато едно устойчиво ниво на пациентско докладване с тенденция към ежегодно повишаване на броя на валидните съобщения за НЛР. Телефонната линия за регистриране на доклади за НЛР, както и формулярите за попълване са най-предпочитаните начини за осъществяване на връзка с ИАЛ, което подчертава необходимостта от разработване на модерна и достъпна уеб-базирана комуникационна платформа.

По отношение на съотношението сериозни/несериозни и очаквани/неочаквани реакции докладвани от пациенти, нашата страна следва световните тенденции за високо ниво на докладване на неизвестни и недобре проучени НЛР, които в голяма част от случаите отговарят на критериите за сериозност. Прегледът на най-често докладваните НЛР за фармакологични групи по АТС кодове затвърждава вече повдигнатите въпроси за необходимостта от по-чувствителни методи за проследяване на безопасността при специфични групи лекарства каквито са ваксините и биологичните лекарствени продукти, както и недостатъчното наблюдение и познаване на безопасността при растителни и хомеопатични ЛП.

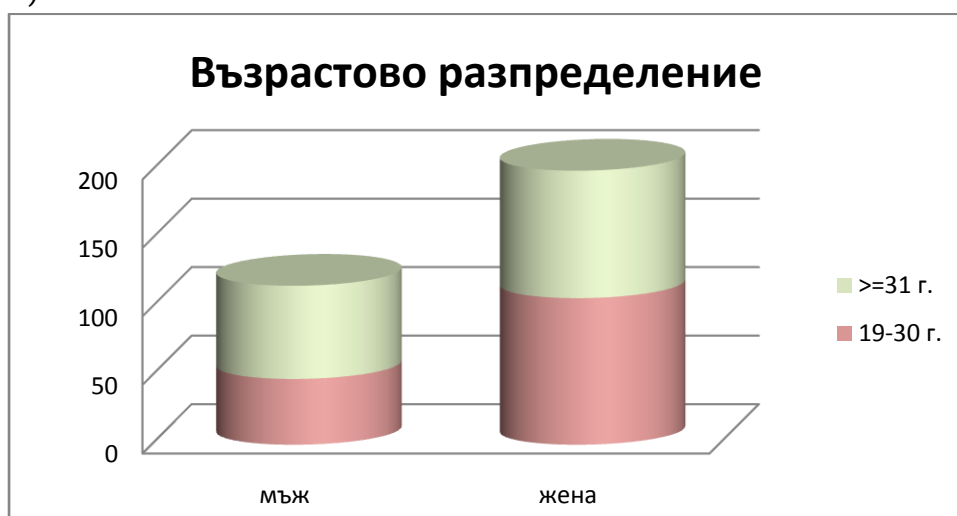
3.2. Пряка индивидуална анкета сред пациенти и немедицински лица

Проучването е проведено с анкетна карта със затворени въпроси съгласно описаните дизайн и методология. Резултатите са представени според последователността на събраната информация и стандартния подход за анализ на медико-социални проучвания с анкетен метод.

Демографски данни

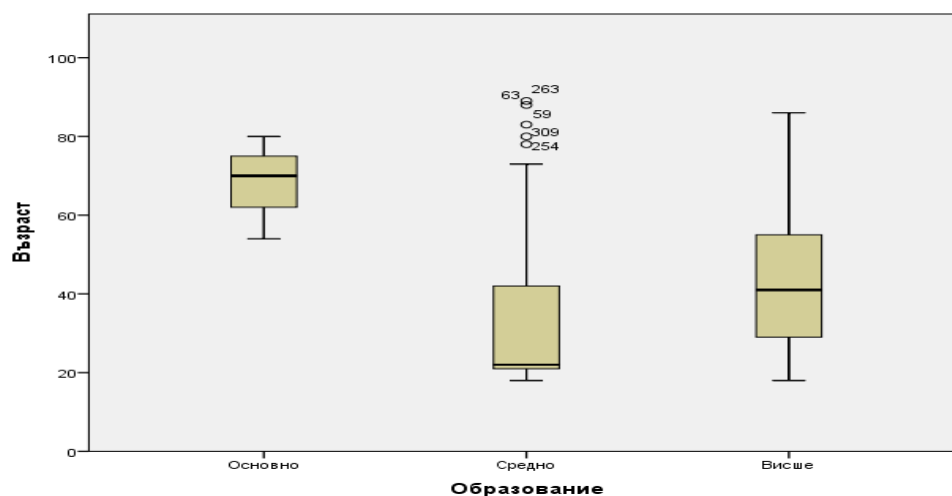
Преобладаващата част от взелите участие в проучването са жени – 63,3%. Медианната възраст на анкетираните е 31,5 г., като най-ниската е 18 г., а най-високата 89 г. Почти половината от респондентите (49,1%) са на възраст до 30 г.

Участниците от женски пол са значимо по-млади с медианна възраст 28,5 г. спрямо 36,5 г. при мъжете (фигура 11).



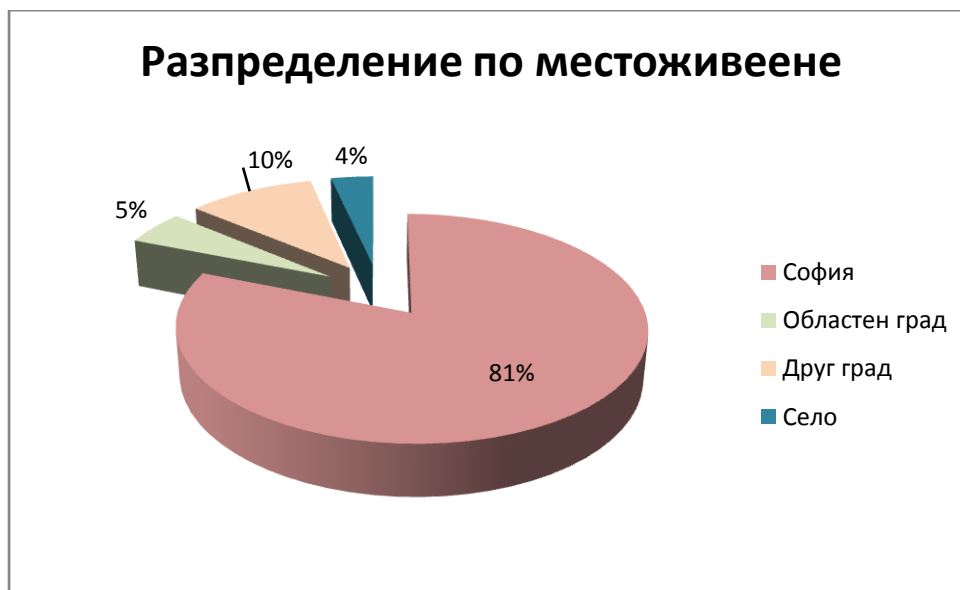
Фигура 11. Разпределение на участниците по пол и възраст (относителен дял).

Връзката между възрастта и образованието на участниците в анкетата е показана на фигура 12. Повече от половината участници в анкетата (52,8%) имат завършено средно образование, а висшистите са 46,2%. Логично, лицата с висше образование са значимо по-възрастни от тези със средно (средна възраст 41 г. спрямо 22 г.).



Фигура 12. Графика тип „кутия” на възрастта на участниците според тяхното образование.

Над четири пети от взелите участие в проучването (81%) живеят в столицата, 5,1% – в друг областен град, всеки десети (10,4%) – в по-малък град, а 3,5% – в село (фигура 13).

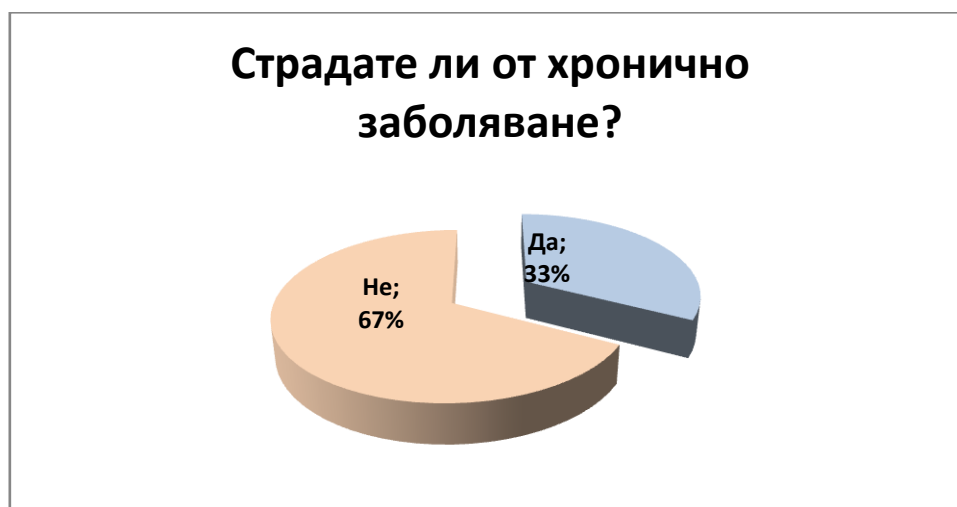


Фигура 13. Разпределение анкетираните по декларирано местоживееене (относителен дял).

Сред анкетираните, които живеят в София, по-често се срещат лица с висше образование. Респондентите от останалата част на страната по-често са със средно образование, но възрастта на живеещите в различните населени места не се различава значимо.

Въпроси по темата на проучването

На първия от същинските въпроси в анкетата („Страдате ли от хронично заболяване?“) всеки трети от анкетираните лица (32,6%) е отговорил положително (фигура 14). Това е валидно по-често за по-възрастните участници ($p < 0,05$), като средната възраст на тези с хронични заболявания е 54 г. спрямо 24 г. при останалите. Интересен е фактът, че сред висшистите по-често има лица с хронични заболявания. Възможно обяснение за тази тенденция е тяхната по-високата им възраст спрямо лицата със средно образование.



Фигура 14. Процентно съотношение между хронично болните и здравите лица сред анкетираните.

Статистически значими връзки се наблюдават между наличието на хронично заболяване и:

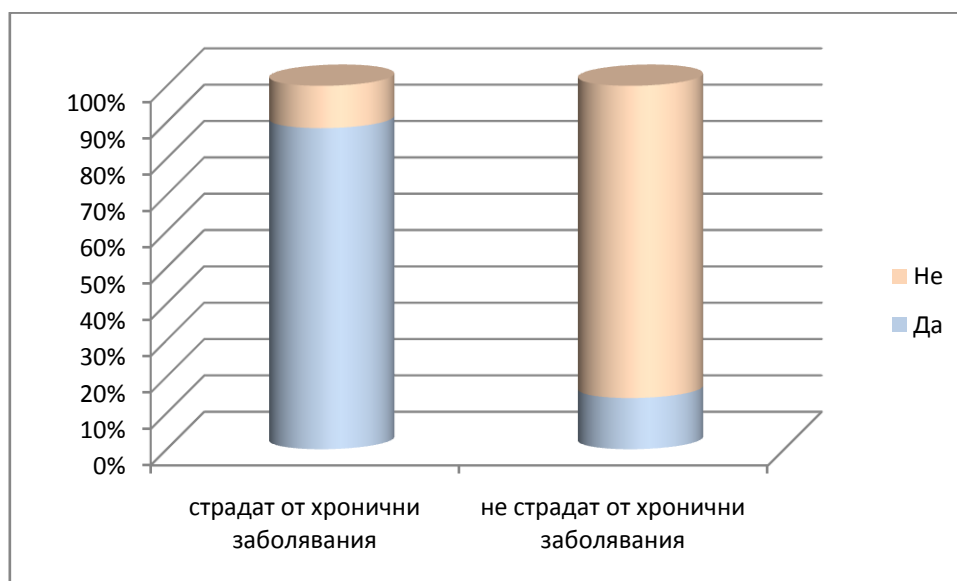
- Ежедневния прием на лекарства;
- Появата на НЛР след употреба на лекарства;
- Информираността за директно съобщаване на НЛР в ИАЛ;
- Познанието на символа (▼) за допълнително наблюдение на лекарствата.

Може да се твърди, че представените данни са напълно обясними и отхвърлят нулевата хипотеза на проучването, че няма необходимост от промяна на настоящото състояние и пациентите не се нуждаят от допълнителна информация и усилия в посока на повишаване участието в системата за ПЛБ.

Над една трета (38,3%) от участниците са съобщили, че ежедневно приемат лекарства, дори и такива без лекарско предписание. Това са по-често пациентите над 30 г. (средна възраст 49 г.). И тук висшистите се срещат по-често, вероятно отново поради по-високата им възраст. Тези, които твърдят, че не приемат ежедневно лекарства са със средна възраст едва 24 г.

Получените отговори на този въпрос потвърждават известната тенденция за свръхконсумация на лекарства, която се наблюдава в страната в последните години. Въпреки това е възможно високият процент на положителните отговори да се дължи и на недостатъчно ниво на информираност. Неясен остава въпросът дали пациентите, и в частност участниците в проучването, са способни да различат лекарствен продукт от хранителна добавка.

Делът на лицата, които ежедневно приемат лекарства, очаквано е значимо по-висок сред страдащите от хронични заболявания (88,3%) спрямо останалите пациенти (14,1%) (фигура 15).



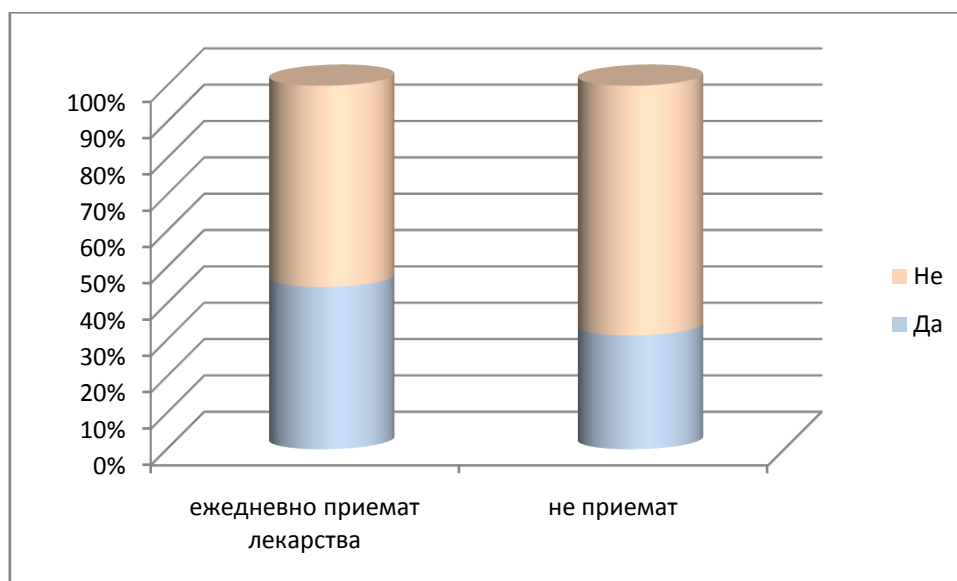
Фигура 15. Разпределение на отговорите на въпроса „Приемате ли ежедневно лекарства, включително без лекарско предписание?“ според това дали респондентите страдат от хронично заболяване.

Запитани дали са изпитвали някога нежелана реакция вследствие на употреба на лекарствен продукт, един от всеки трима респонденти (36,4%) отговаря положително. Резултатите са показани на фигура 16. Високият процент на лицата, които твърдят, че са изпитвали НЛР, може да се свърже с високото ниво на лекарствена консумация отбелязано в предишния въпрос.



Фигура 16. Относителен дял на лицата отбелязали, че са изпитвали НЛР.

Съвсем естествено делът на пациентите, които са изпитвали НЛР, е значимо по-висок сред тези, които ежедневно приемат лекарства (44,6%) спрямо тези, които не приемат лекарства всеки ден (31,3%) (фигура 17).



Фигура 17. Разпределение на отговорите на въпроса „Изпитвали ли сте нежелани лекарствени реакции (НЛР) след употреба на лекарства?“ според това дали респондентите приемат ежедневно лекарства.

Почти една трета от анкетираните (31,3%) са отговорили утвърдително на въпроса „Знаете ли за възможността директно да съобщавате за появата на НЛР в Изпълнителната агенция по лекарствата?“ Интересно е, че лицата без хронични заболявания по-често са отговорили положително на този въпрос. Същото се отнася и до пациентите, които не приемат ежедневно лекарства – те декларират, че са по-информирани. Получените отговори тук свидетелстват за

непознаване на съдържанието на листовката за пациента. В листовките на всички лекарствени продукти повече от 5 г. (от 2012 г.) задължително се поставя призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции към ИАЛ. Тази тенденция е познат елемент от общия проблем с непознаване на достоверните източници на лекарствена информация и на ИАЛ като компетентен по лекарствата орган. Видно е, че за да се повиши нивото на пациентско докладване на НЛР трябва да се търсят по-преки пътища към потребителите. Не е за подценяване и цялостният облик на носителите на информация. Листовката за пациента, макар и адаптирана, съдържа високоспецифична терминология. За да може да достигне призивът до по-широк кръг от хора следва да се търсят по-достъпни информационни материали, които да не са обвързани задължително с употреба (закупуване) на лекарствен продукт.

Недостатъчното ниво на информираност на пациентите за системата за спонтанно съобщаване на НЛР се потвърждава и от отговорите на въпрос 5. Едва 13 пациента (4%) твърдят, че са съобщавали поне веднъж за поява на НЛР на Изпълнителната агенция по лекарствата (фигура 18). Парадоксално обаче двама от тях са отговорили, че не са запознати с възможността за съобщаване директно на Изпълнителната агенция. Това поставя под въпрос доколко са устойчиви декларираните от анкетираните знания. Единадесет от пациентите, които са съобщавали НЛР, са изпитвали лично такива реакции след употреба на лекарства.



Фигура 18. Ниво на съобщаване на НЛР от анкетираните.

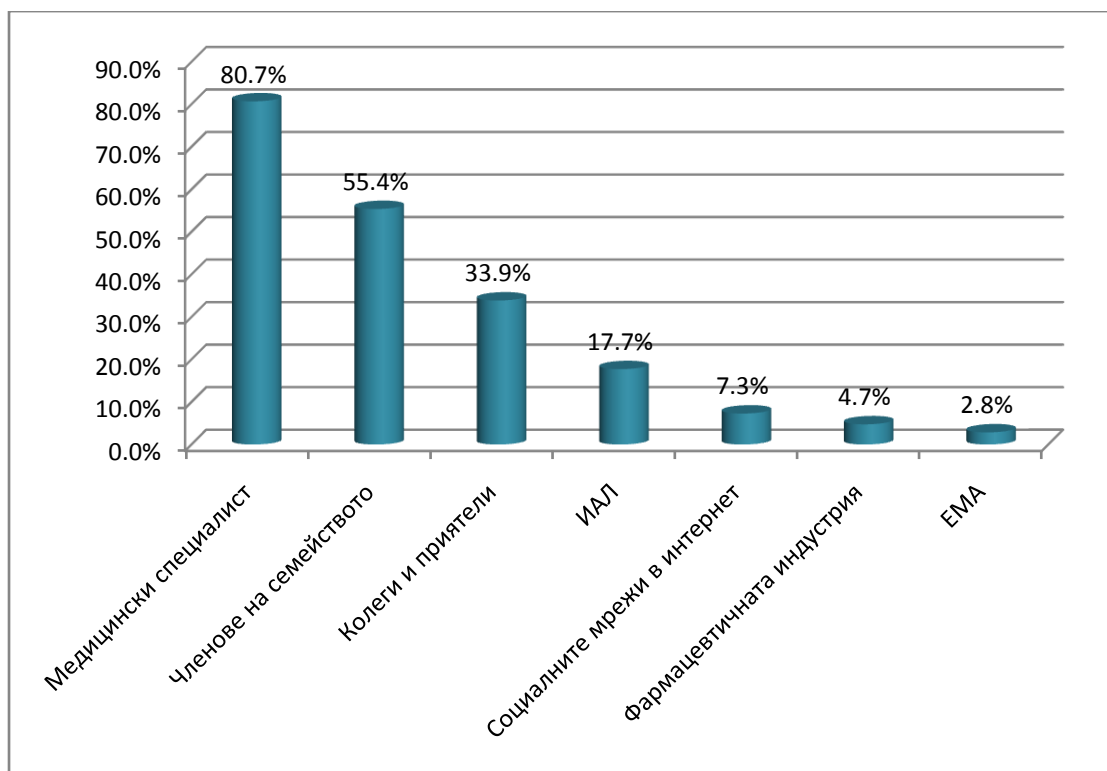
В анкетната карта се съдържа и въпрос, свързан с лекарствата под допълнително наблюдение. Очакван е резултатът за ниско ниво на разпознаваемост на символа за допълнително наблюдение (▼) на лекарствените продукти (фигура 19). Едва един от всеки петима анкетиран (21,5%) декларира, че познава значението на символа обърнат черен триъгълник. Сред тях значимо по-често се срещат по-младите участници в проучването – медианната възраст на отговорилите положително е 25 г. спрямо 34 г. при отрицателно отговорилите. Интересно е, че лицата без хронични заболявания по-често са давали положителен отговор, но това може да се дължи на по-младата им възраст.



Фигура 19. Разпределение на анкетираните по познаване на символа за допълнително наблюдение на ЛП.

На два от въпросите – 6 и 8 – има възможност за отбелязване повече от един отговор. Това са въпросите с кого анкетираните предпочитат да споделят за поява на НЛР и кой е техният предпочитан източник на лекарствена информация.

Както се вижда на фигура 20, анкетираните най-често са съобщавали, че предпочитат да споделят за появата на НЛР с медицински специалист (80,7%), следван от членове на семейството (55,4%) и колеги и приятели (33,9%). ИАЛ се нарежда на четвърто място, следвана от социалните мрежи в интернет (7,3%), фармацевтичната индустрия (4,7%) и ЕМА (2,8%). Подреждането на регулаторния орган на трето място не е изненада след вече разгледаните отговори на въпроси 4 и 5. Нещо повече, ИАЛ е близо два пъти по-малко предпочитана (17,7%) спрямо приятелите и колегите, а разликата между интернет-базираните мрежи и регулатора е само 10%. Това само потвърждава още веднъж недостатъчната разпознаваемост на ИАЛ от широката общественост и нуждата от навлизане на модерните технологии в националната система за проследяване на лекарствената безопасност. Интерес поражда и процентът посочили фармацевтичната индустрия – възможно е тук респондентите да разбират по-скоро аптеките за обслужване на граждани отколкото фармацевтичните компании.



Фигура 20. Отговори на въпроса „С кого предпочитате да споделите за появата на НЛР?“

Мъжете, лицата с хронични заболявания и тези, които ежедневно приемат лекарства по-често декларират, че споделят в социалните мрежи. Живеещите извън столицата, по-младите, лицата със средно образование, без хронични заболявания по-често се консултират с колегите и приятелите. Пациентите с хронични заболявания по-често споделят с медицински специалист. Това не е изненада, тъй като се предполага, че те имат по-чести контакти с лекари и фармацевти. ИАЛ се предпочита от пациентите, които нямат хронични заболявания, не приемат ежедневно лекарства и тези, които не са имали НЛР.

Статистически значими връзки са налице между отговорите за наличие на поява на НЛР след употреба на лекарства и:

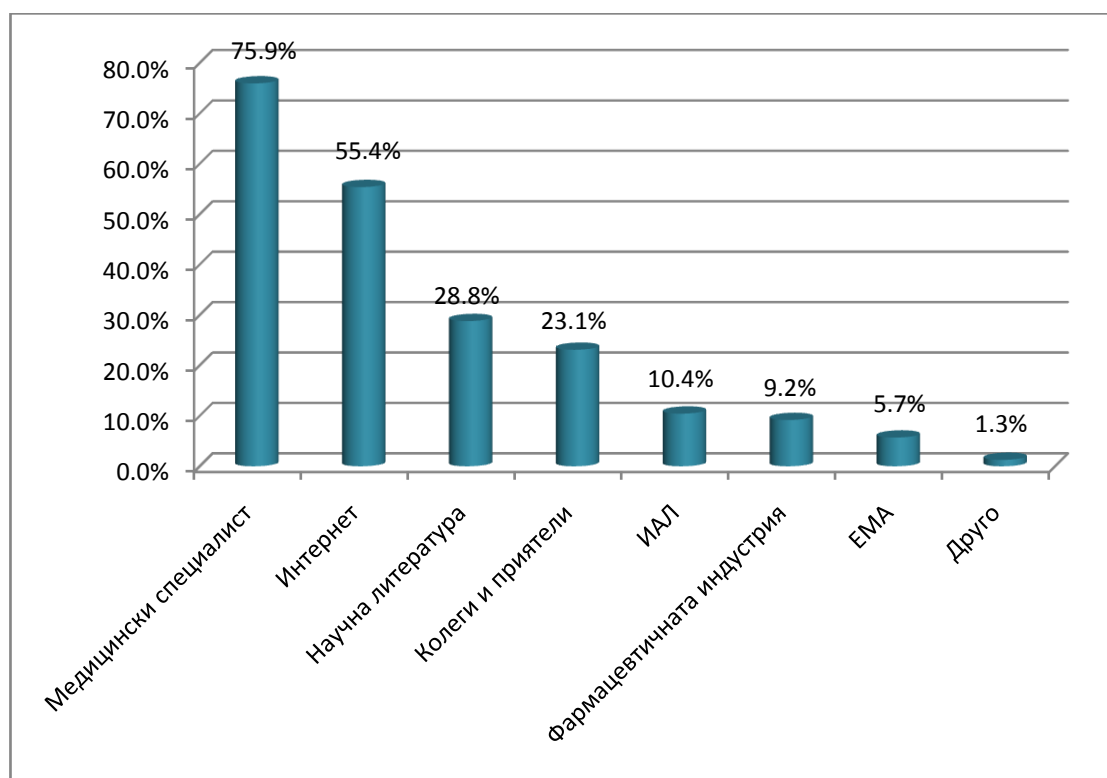
- Съобщаването на НЛР в ИАЛ;
- Споделянето в интернет за появата.

Вероятно отговорите на въпроса за предпочитанията за споделяне за ИАЛ са обект на статистическа грешка от I род (фалшиво-положителен резултат) поради натрупване на selection bias при формиране на извадката.

На първо място сред предпочитаните източници на лекарствена информация отново е посочен медицински специалист (75,9%). На второ място обаче следва интернет с 55%. Тук регулаторните органи и фармацевтичната индустрия заемат последните места със сравними процентни дялове. Това отново говори за непознаване най-вече на официалните източници на лекарствена информация, отколкото на самите институции, т.к. към момента нито ЕМА, нито ИАЛ имат установени механизми за пряк контакт с потребителите с цел предоставяне на информация при нужда (напр. гореща телефонна линия за информация, профили в социалните мрежи, дискусийни форуми, възможност за онлайн чат и др.).

Висок е процентът на посочилите научна литература като източник на информация (28,8%), на което следва да се обърне внимание тъй като липсата на необходимите познания за критичен

прочит на научни данни по съществото си има за резултат недостатъчна и дори псевдоинформираност. От ниския процент на отговорилите „Друго” (1,3%) един от анкетираните е посочил листовката за пациента (фигура 21).



Фигура 21. Отговори на въпроса „Кой е Вашият предпочитан източник на информация за НЛР и безопасността на лекарствата?”

Зависимости между демографския профил на участниците в проучването и въпросите по проучването:

- Не се наблюдават значими разлики по **пол**, освен при отговорите на въпрос 6. Там мъжете по-често са споделяли, че предпочитат да съобщават за НЛР в социалните мрежи;
- Спрямо **възрастта** си по-младите участници в проучването по-често са отговаряли, че са запознати със значението на символа за допълнително наблюдение на лекарствените продукти. Те също по-често декларират, че предпочитат да споделят за НЛР с колеги и приятели, но и по-често се обръщат към научната литература като източник на информация за НЛР и безопасност;
- Спрямо **местоживее**не, живеещите извън София по-често са съобщавали, че предпочитат да споделят за поява на НЛР с колеги и приятели;
- От участниците в проучването, хората със средно **образование** по-често са съобщавали, че предпочитат да споделят с колеги и приятели за НЛР. Възможно е това да се дължи на връзка между образованието и възрастта (по-младите все още не са завършили висшето си образование).

Получените резултати от проведената пряка индивидуална анонимна анкета показват все още незадоволително ниво на информираност на пациентите по отношение на проследяването на лекарствената безопасност и спонтанното съобщаване на НЛР. От резултатите от проучването не би

могло да се заключи, че символът за допълнително наблюдение на лекарствени продукти е изпълнил и/или изпълнява предназначението си, тъй като в голямата си част анкетираните не знаят какво означава. Официално одобрената листовка за пациента не се разпознава като източник на лекарствена информация. Потребителите предпочитат сведения от по-общодостъпен характер, каквито са тези в интернет и социалните мрежи. Регулаторната институция – Изпълнителна агенция по лекарствата в общия случай не се познава от пациентите като националния компетентен орган и източник на достоверни данни за безопасността на лекарствените продукти.

За постигане на по-добро ниво на здравна култура у потребителите на лекарства и фармацевтични услуги и за подобряване на показателя „ниво на докладване” на НЛР от пациенти трябва да се търси по-конвенционален и общодостъпен начин за предоставяне на информация. Чрез включване на ИАЛ в различни инициативи, които целят запознаване на обществото със специфичните характеристики на лекарствата, би могъл да се подобри имиджа на регулаторния орган. За достигане до по-голяма аудитория следва да се обмисли и участие на медиите, които са основен източник на информация за по-възрастните и живеещите в отдалечени краища на страната хора. В актуалното българско законодателство ИАЛ няма функция да представлява интересите на пациенти и потребители, като направление за бъдещо развитие това би могло да се реализира в сътрудничество съвместно с пациентски организации и други институции от сферата на здравеопазването.

3.3. Разработване на информационни материали за пациенти с цел повишаване информираността за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти.

39

3.3.1. „Лекарствата: Какво знаем и какво не знаем за нежеланите лекарствени реакции?” – информационна брошура за пациенти

Алгоритъм на създаване

Информационната брошура „Лекарствата: Какво знаем и какво не знаем за нежеланите лекарствени реакции?” е създадена за изпълнение на целта и задачите на настоящия дисертационен труд в партньорство между Изпълнителната агенция по лекарствата и Федерация „Български пациентски форум”. Сред членовете на Федерация „Български пациентски форум” са страдащите от болест на Бехтерев, псориазис, множествена склероза, наследствена хиперхолестеролемия, диабет и др. Във фармакотерапията на част от тези заболявания с висок темп навлизат нови молекули, голяма част от които от биологичен произход. В съвременната регулаторна рамка всички ново разрешени биологични лекарствени продукти и нови молекули задължително се поставят под допълнително наблюдение (▼) с цел събиране на повече данни за тяхната безопасност. Ясна е нуждата от повече източници на информация за допълнителното наблюдение на ЛП, за да се избегне неоправданият страх от употреба на тези лекарства и за да се стимулира докладването на НЛР. В дългосрочен план това би имало голям принос за количествена оценка на риска свързан с употребата на нови молекули.

Брошурата е насочена към повишаване на здравната култура на всички пациенти и насърчаване на отговорното им поведение при провеждане на лекарствена терапия. Тя бе официално представена на VI-тия форум на Федерация „Български пациентски форум”, който се

проведе през юни 2017 г. и впоследствие разпространявана безплатно в рамките на шест месеца сред членовете на федерацията.

Анализ на съдържанието

Брошурата представлява синтезиран, писмен, логически подреден документ на принципа въпроси и отговори, на български език, предназначен за грамотни лица с немедицинско образование, вкл. пациенти.

Брошурата започва с обръщение към пациентите и въведение в темата. Цели се да бъдат изяснени два основни пункта - лекарствата се изследват надеждно и пълно преди да получат разрешение за употреба и да достигнат до потребителите, но продължават да се наблюдават след пускането си на пазара. Листовката за пациента е изведена като основен източник на лекарствена информация и е подчертана важноста на това всеки потребител да се запознае с нейното съдържание. Основният ефект, който се търси, е осъзнаване на възможността за поява дори на неописани в листовката НЛР при употреба на лекарствен продукт, като това да е съпроводено с докладване на случая на регулаторните органи.

Какво представлява нежелана лекарствена реакция? – Тази част от текста цели да даде отговор на съмненията кога дадено неразположение би могло да се счита за нежелана реакция. Подчертан е фактът, че обект на дейностите по проследяване на лекарствената безопасност са не само нежелани реакции възникнали при употреба на ЛП съгласно назначеното предписание. Важно е да се съобщават също случаи на грешки при прием/приложение и дозиране, предозиране, злоупотреба, употреба извън одобрените показания. Това цели да даде увереност на пациентите, че не е нужно да са сигурни за наличие на причинно-следствена връзка между приема на ЛП и проявената реакция, за да я съобщят на регулаторните институции. В тази част от брошурата е споменат и Законът за лекарствените продукти в хуманната медицина, в който съгласно Европейските изисквания изрично е вписано правото пациентите да съобщават НЛР директно на ИАЛ.

Кое наложи тази промяна в законодателството? – Тук текстът информира аудиторията за законодателната промяна от 2012 г. и основното послание на въвеждането на директното докладване, а именно че информацията за НЛР докладвана от потребител има своя допълнителна стойност. Цел е да се преодолее разбирането, че докладването е безсмислено – мотив, който твърде често се посочва като причина за недокладване.

Как да изпращате съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции? – Следващият раздел дава практически насоки за възможните начини на изпращане на доклади за НЛР. Изброени са възможните пътища за съобщаване – онлайн чрез официалния уеб-сайт на ИАЛ, по пощата, по телефона или чрез и-мейл.

В тази част на текста е въведена и информация за значението на допълнителното наблюдение на лекарствените продукти и символът обърнат черен триъгълник. Разяснява се кои са продуктите, за които задължително се поставя такъв символ и защо. Текстът подчертава, че смисълът на символа не е по-малка безопасност на ЛП, а тъкмо обратното.

Листовката завършва с призив за съобщаване на НЛР и даване на обратна връзка относно националната система за проследяване на безопасността на лекарствата.

От представянето на брошурата стана ясно, че от първостепенна важност са три основни точки от съдържанието на брошурата:

- Всеки има право да съобщава НЛР по всяко време директно към ИАЛ;

- Преди изпращане на съобщението няма нужда от потвърждение от медицински специалист;
- НЛР може да се съобщават без да има доказана сигурна връзка между приема на лекарството и проявената реакция.

Коментарите потвърждават недостатъчното ниво на информираност на пациентите за това как да постъпят при съмнение за възникване на НЛР, към кого да се обърнат и каква информация е нужна за съобщаване на нежелана реакция. Подобни пропуски в информационната осигуреност по отношение на лекарствата и проследяването на лекарствената безопасност се откриха и от резултатите от проведената пряка анкета.

Информационните материали за пациентите представляват средство за повишаване на съдействието на пациентите при провеждане на лекарствена терапия. От гледна точка на системата за проследяване на лекарствената безопасност, настоящата брошура би могла да бъде встъпителен етап на една по-мощна информационна кампания, в която да бъдат обхванати конкретни заболявания или лекарствени терапии. Съдействието на пациентски организации би осигурило достигането на информационните материали до целевите групи по-бързо и по-ефективно. Адекватен метод за измерване на ефективността на подобен тип информационни кампании би било не само количественото измерване на броя постъпили в ИАЛ съобщения, но и оценка по същество на пациентското докладване на НЛР като показатели за отговорно поведение и провеждане на рационална лекарствена терапия.

3.3.2. „Пътят на лекарството – истини и факти“ – информационна брошура за пациенти

Алгоритъм на създаване

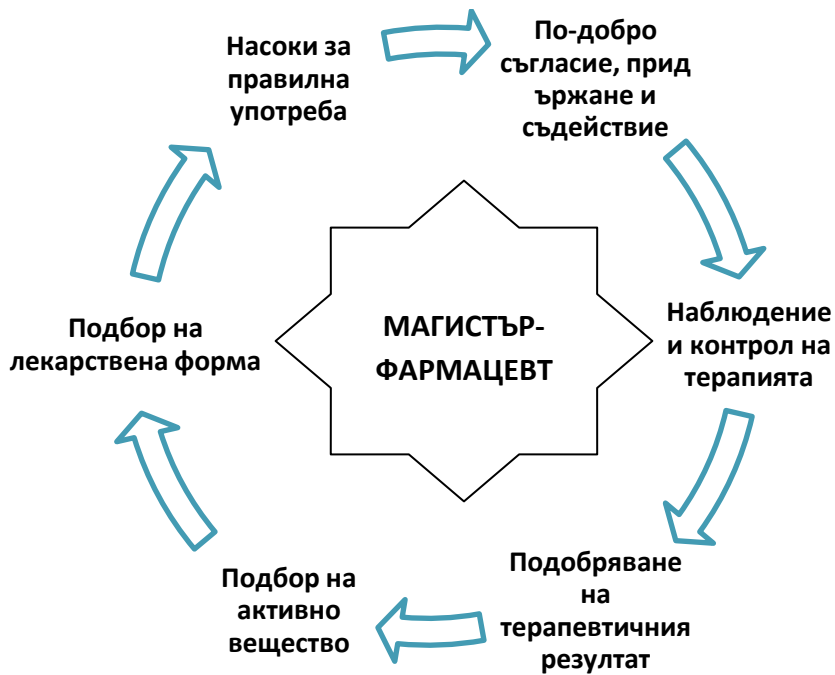
Изготвянето на брошура „Пътят на лекарството – истини и факти“ е съвместен проект на Европейския офис на Световната здравна организация в Копенхаген, Изпълнителната агенция по лекарствата и Българският фармацевтичен съюз. Целта на брошурата е да обхване възможно най-много аспекти от жизнения цикъл на лекарството, които да обясни на достъпен и разбираем език. Вторична цел на брошурата е запознаването на пациентите с националния регулаторен орган и съсловната организация на магистър-фармацевтите в България. Приоритет при разработването ѝ е научно-базираният подход, с помощта на който да се изгради устойчив имидж на регулаторните институции, а в по-общ смисъл и на фармацевтичния сектор като цяло. Изготвянето на брошурата се основава на разбирането, че повишаването на здравната култура у гражданите, респективно пациентите би било предпоставка за по-добро партньорство между тях и медицинските специалисти, което в крайна сметка да доведе до по-добри резултати от лекарствената терапия. Именно това е причината в брошурата да се подчертава изрично важноста на комуникацията с лекар и магистър-фармацевт при лекарство свързани проблеми и необходимост от допълнителна информация. Разпространението на брошурата в аптечната мрежа е също важен акцент. Това по същество подчертава автентичността на поднесената информация и регулацията на пазара с лекарства.

Анализ на съдържанието

Брошурата е документ с агрегирана, специфична информация за лекарствата и дейностите с тях, поднесена на достъпно ниво на български език за пълнолетни грамотни лица. „Пътят на лекарството – истини и факти“ започва с кратко обръщение към читателите, в което се представят СЗО, ИАЛ и БФС като инициатори на създаването ѝ. Текстът по същество е структуриран в пет

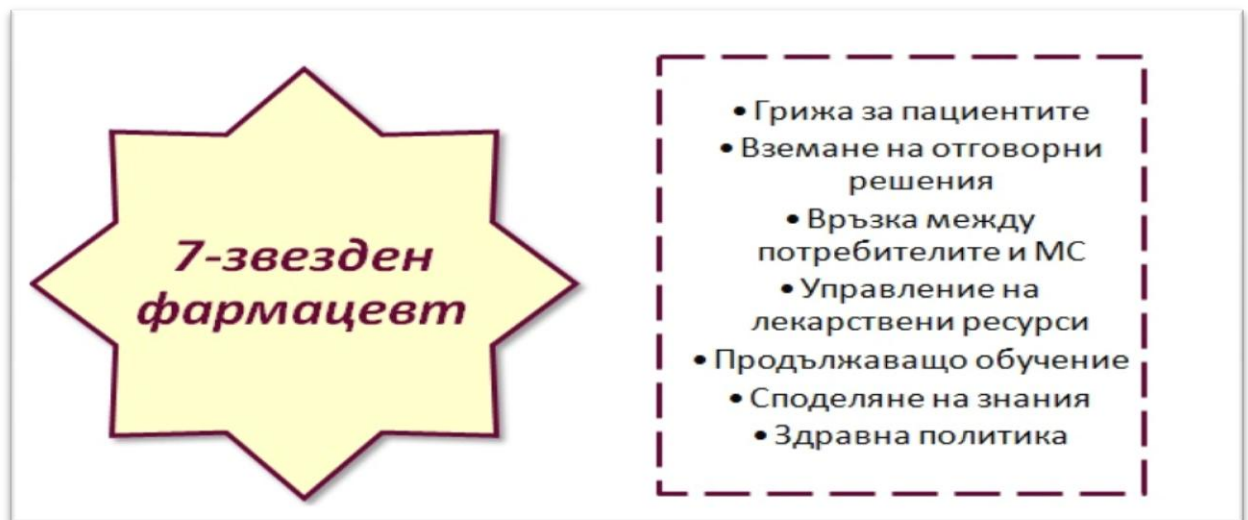
основни раздела, всеки от които е посветен на конкретен аспект от жизнения цикъл на лекарствените продукти. Представената информация не претендира за изчерпателност, но отразява съвременните разбирания за лекарствена регулация, социална фармация и принципи на фармакотерапията.

- I. **Разработване на лекарствени продукти** – Основният акцент на представената в този раздел информация е, че лекарствените продукти преминават дълъг период на разработване и проучване. При прочит с разбиране на този раздел, пациентите и потребителите следва да разберат, че разработването на лекарствата се основава на научен подход, който не включва произволни и неконтролирани експерименти с хора.
- II. **Разрешаване за употреба и пускане на пазара** – В този раздел накратко се разглеждат видовете процедури за разрешаване за употреба и техните особености. Основен ефект следва да бъде разбирането, че регулаторните процедури за разрешаване за употреба гарантират, че към момента на разрешаването им за лекарствата са налични достатъчно категорични данни за положително съотношение полза/риск.
- III. **Проследяване на лекарствената безопасност** – Основна цел е постигането на разбиране, че лекарствата в реалния живот може да имат различен профил на ефикасност и безопасност от демонстрирания през периода на изпитванията. От тук произтича и значението на активното участие на пациентите в съобщаването на нежелани лекарствени реакции и всички други факти, които могат да повлияят върху благоприятния ход на лечението. Чрез предоставената информация следва да се изгради позитивна нагласа към регулаторните органи, които осъществяват стриктен и регулярен надзор на пазара, вкл. чрез анализ на качеството на избрани партиди от налични на пазара лекарствени продукти.
- IV. **Достъпност на лекарствата** – Този раздел съдържа основна информация за финансовата достъпност на лекарствените продукти – заплащането им от различни източници, факторите определящи частта от цената на лекарствата, която се заплаща от пациентите и защо цените на лекарствата търпят промени и не са константна величина. Цели се пациентът да разбере, че генеричните лекарства не са нито по-малко качествени, ефикасни, ефективни, нито по-опасни от оригиналните. Генеричните продукти освобождават финансови ресурси, които могат да се насочат към разработването и заплащането на нови, модерни лекарства и терапии под патентна защита. В тази част на брошурата е включен и четирикомпонентният пъзел на СЗО за подобряване на достъпа до лекарства.
- V. **Рационална употреба и роля на фармацевта** – В последния раздел на брошурата са разгледани основните постулати на концепцията за рационална лекарствена употреба на СЗО и отговорността и ролята на медицинските специалисти и пациентите. Тук се търси подобряване в степента на съгласие (compliance), придържане (adherence) и сътрудничество (concordance) по време на терапията, както чрез активното търсене на информация и спазване на предписанията от страна на пациентите, така и чрез предоставяне на необходимата информация за правилната диагноза и предписаното лечение (фигура 22).



Фигура 22. Роля на фармацевта при провеждане на самолечение.

Подчертана е ролята на фармацевта в осигуряването на рационалната употреба на лекарства, като са представени концепцията на СЗО за 7-звездния фармацевт и Добрата Фармацевтична Практика на БФС (фигура 23). Цел е осъзнаването, че фармацевтите са висококвалифицирани медицински специалисти, които следва да са задължителен партньор на пациентите при изпълнение на лекарствени предписания и провеждане на отговорно самолечение.



Фигура 23. Елементи на концепцията на СЗО „7-звезден фармацевт“.

В заключение са изведени няколко акцента относно ролята на пациентите във всички разгледани етапи от пътя на лекарството:

- Включването им в клинични изпитвания;
- Участието им в реализиране на тестове за читаемост и разбиране на информацията в лекарствените листовки;

- Важната им роля при съобщаване на нежелани лекарствени реакции;
- Осъзнаване на собствената отговорност към рационалната лекарствена употреба и важността на комуникацията с лекаря и фармацевта.

Първоначалният етап на информационната кампания „Пътят на лекарството – истини и факти” включва разпространението на 500 броя от брошурата в аптечната мрежа в страната. Водещ критерии при селекцията на пациентите ще е тяхната готовност да предоставят обратна връзка по съдържанието и ползата от брошурата. По този начин се цели да се избегне замъгляване на оценката на ефикасността чрез подбор на пациенти отговарящи на конкретен демографски профил или здравословен статус. След пилотната част от кампанията на участниците ще се предостави възможност да дадат своята оценка (чрез визуален метод) за брошурата в няколко основни аспекта:

- Разбираемост;
- Информативност;
- Полезност;
- Илюстративност.

След обобщаване и анализ на резултатите, по текста и външния вид, на брошурата ще бъдат нанесени корекции, където е необходимо. Втората фаза от информационната кампания ще включва разпространяване на по-голям тираж от брошурата в по-голям брой аптеки. Успехът на информационната кампания „Пътят на лекарството – истини и факти” сред пациентите ще бъде предпоставка за обмисляне на подобна инициатива насочена към медицинските специалисти.

4. Дискусия и ограничения на проучванията

Проблемът с проследяването на безопасността на лекарствата понастоящем е обект на строга регулация и наблюдение и постепенно се превърна във водеща задача за регулаторните институции и фармацевтичните компании. Съществуват многобройни доказателства, че проявата на НЛР е една от главните причини за заболяемост и смъртност в съвременния свят. Преосмислянето на процеса на лекарствен мониторинг от научна и регулаторна гледна точка, без поставянето на предварителни условия и концептуални ограничения, ще доведе до по-ефективно прилагане на новото законодателство в тази област в ЕС от 2012 г.

Моделът за бъдещо развитие се основава на целта на проследяването на лекарствената безопасност, а именно *промоция на безопасната клинична употреба на лекарствените продукти, предотвратяване на нежеланите лекарствени реакции и по този начин запазване здравето на хората*. Досегашното развитие и актуалното състояние на ПЛБ показва, че разделянето и диференцирането на информацията не винаги е възможно и наложително. Въпреки че общата насока на съвременната фармацевтична регулация е да няма ограничения в достъпа до информация за безопасността, следва да се вземе предвид, че е необходимо развитието на различни подходи за повлияване на отделните групи потребители и постигане на критичен прочит на информацията.

Природата на проследяването на лекарствената безопасност е такава, че работата по случаите с поява на НЛР и/или проблеми с безопасността на лекарствата е непредвидима. *Приложението на системен подход, анализ и научна оценка на наличните данни, както и целенасочените мерки за постигане на по-безопасна среда следва да са приоритет в усилията за гарантиране на качество на медицинските и фармацевтични грижи за всеки пациент*. Ето защо,

въпросът за важността и значението на адекватното проследяване на лекарствената безопасност следва да бъде неотменна част от образователните програми и платформите за продължаващо обучение за медицински специалисти в качеството им на лица, предоставящи ежедневно здравни грижи.

Проведените в рамките на настоящия дисертационен труд проучвания имат редица ограничения, като например сравнително малкия обем на извадката и липсата на контролна група при използването на анкетния метод. В допълнение, считаме че времето за провеждане на проучванията, запознаване и тестване на обучителните материали е кратко и/или недостатъчно, което не позволява измерване на величината на очаквания резултат. Поради малкия брой спонтанни съобщения за НЛР в България, организацията за централизирано съобщаване на НЛР, липсата на иновативни платформи за докладване на НЛР и фактът, че обучителни материали по темата на практика липсват, не е възможно да очакваме значимо увеличение на броя на съобщенията за НЛР на национално ниво. Наличието на подобен факт би представлявало косвено доказателство за тяхната ефективност и би довел до реално подобряване на системата за ПЛБ.

На нито един етап и в нито едно от проучванията не е работено с лични данни, поради което не е било необходимо предварителното получаване на одобрение от етични комисии. По своя характер проучванията са описателни или аналитични, но с характеристика на неинтервенционални, ретроспективни или проспективни и включват работа с бази данни.

Преобладават изследванията със социално-медицинска насоченост, което корелира с избраната предметна област – фармацевтична регулация, в частност проследяване на лекарствената безопасност.

V. Изводи

От направените проучвания и проведени анализи, с оглед на поставените изследователски задачи, могат да бъдат формулирани следните основни изводи:

1. Анализът на законодателната рамка на системата по ПЛБ сочи за добре установена и синхронизирана нормативна база за събиране на информация за безопасността на лекарствата. При прегледа на научната литература с акцент върху пациентското докладване на НЛР са дефинирани водещите фактори, които го повлияват: неинформираност за системата за спонтанно съобщаване, несигурност относно причинно-следствена връзка на проявената реакция с употребата на лекарството, страх от негативни последици, неувереност в ефективността на системата по ПЛБ.
2. Концептуалните аспекти и предизвикателства пред участието на пациенти в системата по ПЛБ и качеството на съобщенията за НЛР са свързани от една страна с активността на медицинските специалисти в обучението на пациентите, а от друга с недостатъчно чувствителните методи за анализ и обработка на събраните данни. С оглед динамиката на съвременното ежедневие е налице тенденция за навлизане на интерактивни подходи за събиране на информация от потребителите.
3. Регулаторни мерки за подобряване на информираността на пациентите са въведени във всички държави-членки на ЕС. В България е налице завършена регулаторна рамка и междуинституционално партньорство при осигуряване на практическо измерение на участието на пациентите в системата за ПЛБ.
4. Извършеният анализ на петгодишна база данни с пациентски съобщения показва, че е налице трайна тенденция към увеличаването им като темпът на нарастването им изпреварва този на съобщенията от медицински специалисти. Що се отнася до качествените характеристики на пациентските съобщения, нашата страна следва международните тенденции за високо ниво на докладване на неизвестни и сериозни НЛР.
5. Проведеното теренно медико-социално проучване показва, че пациентите в България са запознати в ниска степен със същността на НЛР, възможностите за съобщаване, усилията на националния компетентен орган и не разпознават източниците на достоверна лекарствена информация. Това създава предпоставки за забавено развитие на системата по ПЛБ, в частност участието на потребителите в нея.
6. Поради факта, че пациентите не са достатъчно добре осведомени за особеностите на лекарствените продукти и спецификите при тяхната употреба, както и за функционирането на системата за проследяване на лекарствена безопасност, са изработени и тествани информационни материали, които предстои да имат широко разпространение и видим резултат в бъдеще.

VI. Заключение

Проведеният в рамките на настоящия дисертационен труд анализ на законодателната рамка в областта на фармацевтичната регулация, показва адекватност на наличната нормативна база. Основните принципи на Европейското законодателство са успешно и напълно въведени на национално ниво, включително и спрямо правомощията на компетентния орган (ИАЛ). В България функционира система за проследяване на лекарствената безопасност, съответстваща на водещите международни системи. На Изпълнителната агенция по лекарствата са вменени отговарящи на общоевропейската рамка правомощия за упражняване на контрол върху качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти разрешени за употреба в страната.

Контролът върху лекарствата и техните характеристики са в основата на фармацевтичната регулация, но също така е налице тенденцията за широка консумация на лекарства и застаряване на населението. За да бъдат дейностите по проследяване на лекарствената безопасност адекватни на настоящето обаче, следва да се преосмислят някои от методите в областта, чието универсално прилагане може да доведе до недостатъчната им ефективност. Имайки предвид темпа на развитие на съвременната наука и разработването на нови терапевтични алтернативи, по време на пост-маркетинговото им наблюдение следва да се вземат под внимание специфичните характеристики както на фармакотерапевтичния клас, така и на отделните компоненти в състава на лекарствения продукт.

Прегледът на научната литература в областта на лекарствената безопасност откри и друг не по-маловажен проблем, а именно недостатъчното участие на потребителите в системата по ПЛБ. Все още се наблюдава недостатъчно ниво на активност на пациентите, като причините освен с лични убеждения могат да се свържат и с незнание. Това очертава общ дефицит на надеждна лекарствена информация и липса на достатъчно познания в областта на лекарствената безопасност. Тези изводи бяха потвърдени и от резултатите от проведеното пряко анкетно проучване сред лица без медицинско образование, където се проявиха очевидни пропуски в информираността на пациентите. Въпреки че у нас се наблюдава количествено нарастване на пациентските съобщения за НЛР на годишна база, броят им все още остава незадоволителен. Това е особено показателно предвид, че законодателните промени даващи право на директно докладване на потребителите са вече на повече от 5 години. При анализа на наличната база данни от пациентски доклади се очертах тенденции относно качеството на предоставената информация, отговарящи на тези в световен мащаб. Този факт още веднъж подчертава важноста на пациентското докладване като недобре проучен и използван ресурс за събиране на нови данни за безопасността.

С оглед на гореизложеното считаме, че за да се повиши активността на потребителите, трябва да се предприемат стъпки за тяхното запознаване със фармацевтичната регулация, в частност проследяването на лекарствената безопасност, и ролята на пациентите като пряк потребител на лекарствени продукти, с което и формулираната хипотеза е потвърдена. Само по този начин може да се очаква съдействие по време на терапевтичния процес, надеждна информация за НЛР и отговорно поведение като част от рационалната лекарствена употреба.

VII. Приноси

1. Научно-теоретични

- ❖ За първи път са систематизирани основните концептуални аспекти на участието на пациентите в системата за проследяване на лекарствената безопасност. Приложимите добри практики са подложени на критичен анализ за изчерпателност при специфични групи пациенти и лекарства.
- ❖ Оценени са ключовите характеристики на елементи от опаковката, части от кратката характеристика и листовката на лекарствените продукти с оглед значението им за лекарствената безопасност. Обобщени са използваните символи (пиктограми) за предупреждение за потенциален риск в държавите-членки на ЕС и са направени препоръки за използването им в България.

2. Научно-методични

- ❖ Предложен е адаптиран алгоритъм за създаване на информационни материали за пациенти с цел повишаване на информираността им за качеството, ефикасността и безопасността на лекарствените продукти, който е тестван с изработването и разпространението на две пилотни брошури.

3. Научно-приложни

- ❖ Показана и анализирана е динамиката на пациентските съобщения след въвеждане на призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции в листовката на лекарствените продукти в България и е оценена ролята му за системата за ПЛБ.
- ❖ С ретроспективен анализ е систематизирана и оценена базата данни от получени в ИАЛ съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти и медицински специалисти за периода 2012-2016 г.

4. Приноси с потвърдителен характер

- ❖ Резултатите от проведените многостранни проучвания на участието на пациентите в системата за ПЛБ корелират с анализите от подобни проучвания в страната и чужбина.
- ❖ Статистически доказаната недостатъчна информираност, непознаване на особеностите на лекарствените продукти и спецификите при тяхната употреба изискват регулаторни мерки, междуинституционално партньорство и повишаване ролята на националния компетентен орган, по подобие на другите държави-членки на ЕС.

VIII. Публикации свързани с дисертационния труд

- **Getova V.**, Dimitrova M., Getov I., *Informational campaigns on the impact of medicinal product on driving and concentration*, Фармация, бр. 2/2016 (63), 18-21.
- Атанасов В., Костов Е., Лебанова Х., **Гетова В.**, Попова М., Гетов И., *Преглед на същността и особеностите на неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти*, Наука Фармакология, бр. 1/2016 (7), 19-26.
- **Гетова В.**, Гетов И., *Обща рамка на системата за проследяване на лекарствената безопасност в Европейския съюз*, Годишник по болнична фармация 2016 (2), 14-21.
- **Getova V.**, Stoimenova A., Georgiev S., *Overview of the legislative framework for pharmaceutical care and its role in the recognition, prevention and management of adverse drug reactions*, International Journal of Clinical Pharmacy, 2017, Jun 39 (3), 618. (IF 2016 = 1.555)
- **Getova V.**, Lebanova H., Stoimenova A., Georgiev S., *Medicines' packaging components as a risk-minimization measure: focus on ability to drive and use machines*, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 26 (suppl. 2), 2017, 320. (IF 2016 =2.552)
- Гергова В., Стоименова А., Спиров Св., **Гетова В.**, *Статут и компетентност на националните лекарствени агенции в ЕС*, Социална медицина, 2-3/2017, 60-64.
- **Getova V.**, Georgiev S., Stoimenova A., Petkova-Georgieva E., *Bulgarian experience with adverse drug reaction reports from patients and consumers – a retrospective data-base study*, Folia Medica (accepted for publication).

IX. Участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

- **Гетова В.**, Борисова А., Петрова Д., Ефтимов Ю., Попова М., *Анализ на разпространяваните преки съобщения и учебителни материали предназначени за намаляване на риска от нежелани лекарствени реакции за периода 2013-2015г.*, Шести конгрес по фармация с международно участие, 13-16.10.2016 г., гр. Сандански.
- **Getova V.**, Kostov E., Georgiev S., Stoimenova A., *Pharmacists' role in pharmacovigilance*, XVth International medical scientific conference for students and young doctors, Pleven, 09-14.10.2017.