

ЕВРОПЕЙСКОТО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ – АНАЛИЗ НА СЪОБЩЕНИЯ ЗА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ ПАЦИЕНТИ И ПОТРЕБИТЕЛИ

V. Getova, A. Stoimenova, S. Georgiev

EUROPEAN PHARMACOVIGILANCE LEGISLATION – AD-HOC ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTION REPORTS FROM PATIENTS AND CONSUMERS

V. Getova, A. Stoimenova, S. Georgiev

Резюме. Промените в Европейското законодателство по лекарствена безопасност през 2012 г. правят пациентите активни участници в системата по фармаковигиланс (проследяване на лекарствената безопасност) чрез правото им директно да докладват нежелани лекарствени реакции (НЛР) към регулаторните органи. Въвеждането в практиката на законовите промени е предизвикателство пред регулаторните институции, тъй като съобщенията за нежелани реакции от пациенти имат специфични характеристики. Целта на настоящия анализ е да се обобщат получените в Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) доклади за нежелани лекарствени реакции от пациенти и потребители за петгодишния период от въвеждането на законодателството, да се открият неговите позитивни и негативни страни и да се дадат насоки за бъдещото развитие на системата по фармаковигиланс. Анализът на базата данни на Изпълнителната агенция по лекарствата показва, че пациентите съобщават предимно сериозни, а в голяма част от случаите и неизвестни нежелани лекарствени реакции. Прегледът на основно докладваните фармакологични групи демонстрира необходимостта от разработване на по-специфични и чувствителни методи за проследяване на лекарствената безопасност при отделните групи лекарствени продукти. Посоката на развитие на пост-маркетинговото наблюдение на лекарствата следва да се преосмисли като се постави акцент върху ефективната комуникация между пациент и регулаторен орган.

Summary. Changes in European pharmacovigilance legislation in 2012 gave patients the right to report adverse drug reactions (ADR) directly to the regulatory authorities. Patients became active participants in the drug surveillance system. Practical aspects of the 2012 legislation pose a challenge for regulatory authorities as the adverse reaction reports from patients have various and very specific characteristics. The current analysis aims to summarize patient adverse reaction reports received by the Bulgarian drug agency (BDA) since the changes in legislation as well as to point out the advantages and disadvantages of patient reporting and to give guidelines for future developments in the pharmacovigilance system. The analysis of the Bulgarian drug agency database shows that patients report mostly serious and a lot of times not well known adverse drug reactions. The most highly reported pharmacological groups show the need of more specific and sensitive pharmacovigilance methods for different medicinal products. Post-marketing drug surveillance should be reconsidered with a focus on communication between patients and regulatory authorities.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reactions, patient reporting, Bulgarian drug agency

Въведение

През 2012 г. влизат в сила промените в Европейското законодателство по проследяването на лекарствената безопасност, които дават на пациентите и потребителите правото да докладват нежелани лекарствени реакции (НЛР) директно към регулаторните органи. По този начин отпада необходимостта от предварително потвърждение на съобщението от медицински специалист. [2] Влизането в сила на законовите промени поставят множество предизвикателства пред участниците в системата за проследяване на лекарствената безопасност. Необходимо е създаването на подходящи условия за активно участие на пациента в съобщаването на нежелани реакции, както и разработване на алгоритми и стандарти при приемане, обработване, валидиране и анализ на съобщенията. Съобщенията за НЛР от пациенти и потребители се различават от тези от медицински специалисти, като в голяма част от случаите дават по-субективна информация, която не е достатъчно добре проучена.

Задачи

Да се извърши анализ на основните характеристики на базата данни от пациентски съобщения за НЛР, постъпили в Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) за петгодишния период от навлизане на законодателните промени в Европейския Съюз.

Материали и методи

Проведен е анализ на наличните в базата данни от ИАЛ съобщения за нежелани лекарствени реакции, изпратени

от пациенти след въвеждането на законодателството от юни 2012 г. до края на 2016 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.

Резултати и обсъждане

Общият брой на включените в анализа съобщения през годините е относително нисък. Това може да се обясни най-вече с непознаване на системата и възможността за докладване, но също така липсата на достатъчно задълбочена здравна култура и позитивни нагласи у пациенти/потребители/съобщители. [7] През последните две години на периода – 2015 и 2016 г. е постигнат относително стабилен брой съобщения – 16 на 1 млн. население.

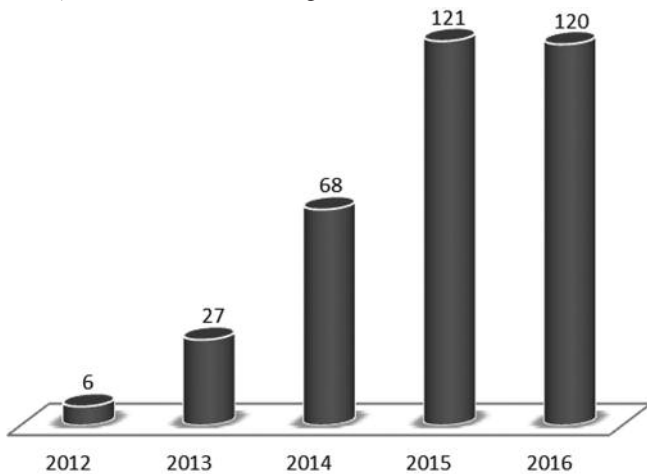
Най-ясната тенденция, която се наблюдава в съобщенията за НЛР от пациенти е прогресивното повишаване на техния брой. Най-голям ръст спрямо предходната година се наблюдава през 2014 г., когато броят на пациентските съобщения се е повишил с 252% за една година. [1] (Фигура 1)

Начин на докладване

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

- ▶ чрез притежателя на разрешението за употреба (ПРУ);

Фигура 1. Динамика в броя съобщения за НЛР, докладвани от пациенти към ИАЛ за периода 2012-2016 г.



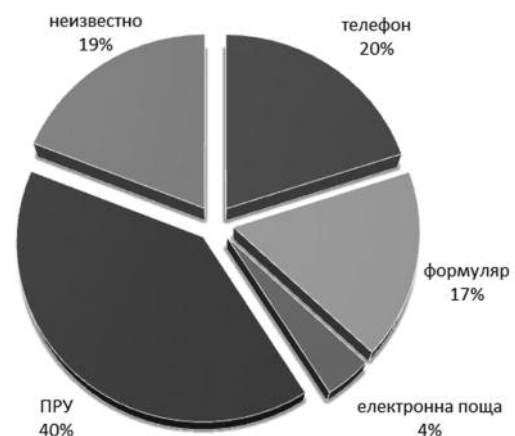
- ▶ чрез уеб-базирания формуляр на сайта на Изпълнителната агенция по лекарствата;
- ▶ по електронна поща директно до ИАЛ;
- ▶ на обявения в листовките на лекарствените продукти национален телефон за съобщаване на НЛР в Изпълнителната агенция по лекарствата.

През първите шест месеца от въвеждането на възможността за директно пациентско докладване (втората половина на 2012 г.) съобщенията, получени в ИАЛ чрез формуляра на официалния уеб-сайт на агенцията и индиректно чрез ПРУ са равни по брой. Това може да се разглежда като ниско ниво на познаване на националната система за проследяване на лекарствената безопасност и на ИАЛ като компетентен орган по лекарствени продукти. За пациентите е по-лесно и достъпно да се свържат с фирмата производител относно проблеми с лекарствената терапия, отколкото с компетентния държавен орган. Тази тенденция се запазва и през 2013 г., когато отново най-голям брой от съобщенията от пациенти са постъпили в агенцията чрез ПРУ. През 2014 г. се повишава дялът на съобщенията, изпратени през сайта на ИАЛ, но той все още не е съизмерим с броя на съобщенията, получени от притежателите на разрешение за употреба.

През 2015 г. се въвежда възможност за директно съобщаване на НЛР по телефона. Всички пациенти имат достъп до телефонния номер, тъй като той е изписан в листовката на всички лекарствени продукти. През 2015 г. броят на получените по телефона съобщения е почти равен с тези от ПРУ. *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. тази тенденция се запазва, като броят на получените по телефон съобщения за НЛР и тези чрез ПРУ е почти еднакъв. *Също така 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 2)

Ясното предпочитане 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*. Една от възможните причини за това е неувереността коя информация е важно да бъде предоставена и в каква форма. [5]

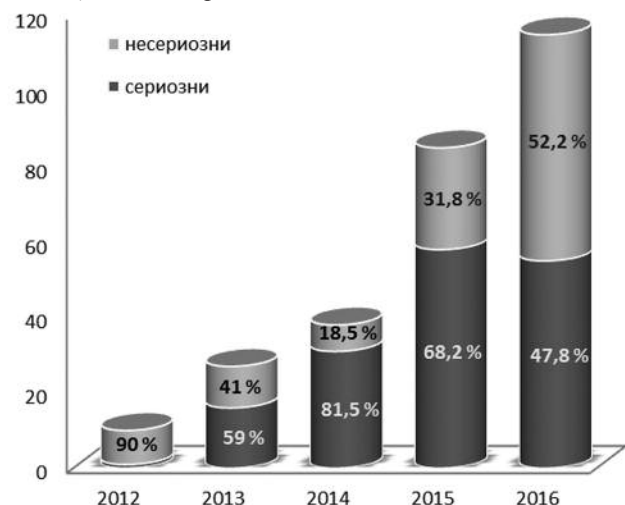
Фигура 2. Начин на докладване на НЛР от пациенти в периода 2012 – 2016 г.



Съотношение сериозни/несериозни НЛР

През 2012 г. от всички пациентски съобщения само едно се отнася до сериозна нежелана лекарствена реакция. През следващите години – 2013, 2014 и 2015 г. пациентите съобщават предимно сериозни НЛР. Разликата в съотношението сериозни/несериозни е особено осезаема през 2014 г., когато съобщенията за сериозни НЛР са над четири пъти повече от тези за несериозни. През 2015 г. сериозните реакции са два пъти повече от несериозните. Тази тенденция се променя през 2016 г., когато се наблюдава по-голям брой съобщения за несериозни НЛР спрямо сериозните, но разликата е минимална и почти се наблюдава равенство между двата типа съобщения. *В това отношение пациентските съобщения следват тенденциите в световен мащаб.* [6] (Фигура 3)

Фигура 3. Съотношение сериозни/несериозни НЛР, съобщени от пациенти в периода 2012-2016 г.

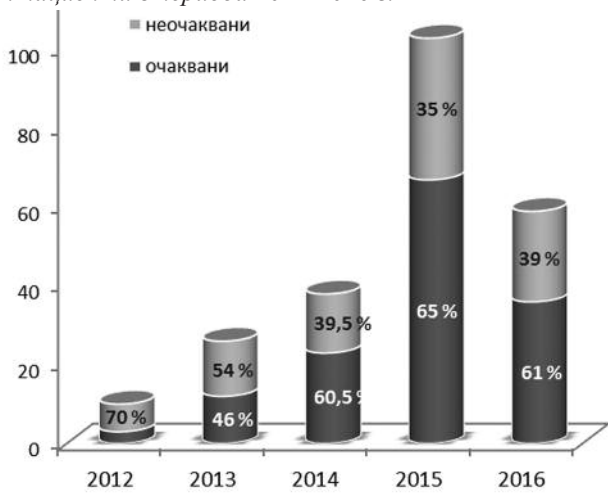


Съотношение очаквани/неочаквани НЛР

По отношение на вероятността за поява на нежеланите реакции, тоест описани ли са в продуктовата информация – кратка характеристика на продукта и листовка за пациента, *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. 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 *затруднената обработка на пациентските съобщения и последващият им анализ*. Това е и един от широко известните недостатъци на пациентското докладване – кодирането на информацията според международно приетите единни стандарти. Друг актуален проблем е използването на по-общии термини в регулаторно одобрените документи на продуктовата информация. Понякога терминът, който е цитиран в Кратка характеристика на продукта (КХП) и листовката на пациента може да включва в себе си множество вариации на дадено състояние. Теоретично като очаквана трябва да се квалифицира НЛР, която е описана в продуктовата информация точно, както е била докладвана. (Фигура 4)

Фигура 4. Съотношение очаквани/неочаквани НЛР, съобщени от пациенти в периода 2012-2016 г.

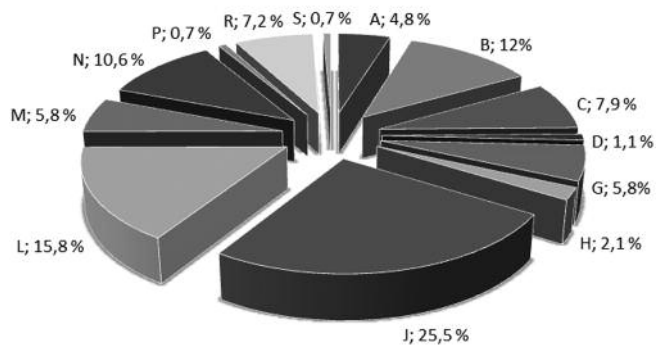


Най-често докладвани фармакологични групи по АТС код

През 2012 г. пациентското докладване се характеризира с равномерно разпределение на броя доклади между няколко основни фармакологични групи с АТС кодове – J: Антиинфекциозни средства за системно приложение; С: Сърдечно-съдова система и М: Мускулно-скелетна система. През 2013 г. – първата година, за която има пълни данни, най-много са докладите за антиинфекциозни лекарства, следвани от АТС кодове N: Нервна система и R: Дихателна система. През 2013 г. е получен и един доклад за НЛР от хомеопатичен продукт. През 2014 г. отново на първо място по доклади за НЛР са лекарства с АТС код J, а втори по честота на съобщаване е клас L: Антинеопластични и имуномодулиращи, в който влизат всички нови терапии на автоимунни заболявания. През 2015 г. се запазва тенденцията за първо място на антиинфекциозните лекарствени продукти, но с въвеждането в практиката на новите антикоагуланти на преден план излиза и АТС код В: Кръв и кръвотворни органи. Лекарствата за респираторни, неврологични и автоимунни заболявания също са добре представени. През 2016 г. първите две групи по брой доклади за НЛР са антиинфекциозните и имуномодулиращи лекарства, следвани от АТС код В. През целия период броят на съобщенията за НЛР за лекарства за неврологични и кардиологични заболявания запазват сравнително постоянно ниво. През 2016 г. сравнително висок е броят на докладите за лекарства с АТС код G: Пикочо-полова система и полови хормони. *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 предпи-*

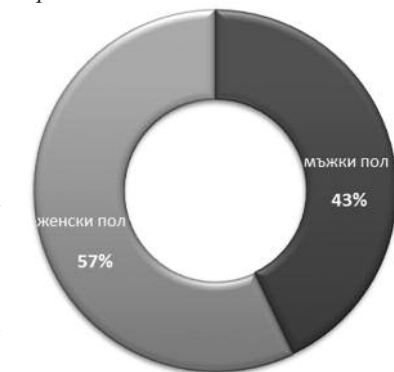
сание. От проведения анализ на данните прави впечатление, че няма съобщения за НЛР за хомеопатични и растителни лекарствени продукти. През 2016 г. са постъпили няколко доклада за нежелани реакции, свързани с употреба на хранителни добавки, които не са обработени, тъй като те не влизат в компетентността на ИАЛ. (Фигура 5)

Фигура 5. Разпределение на пациентските доклади за НЛР по АТС код в периода 2012-2016 г.

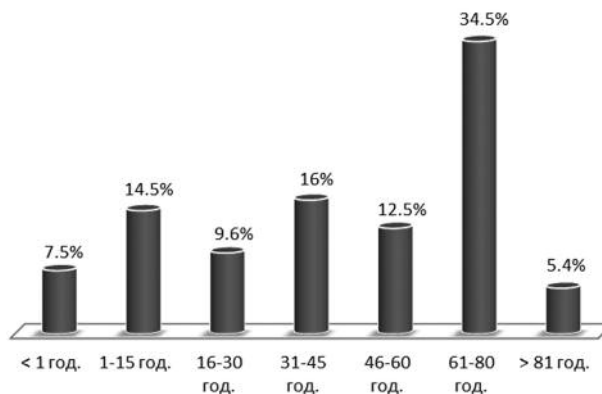


Демографски данни на пациентите

В периода 2013 - 2016 г. по-голям брой от пациентите, които са изпитали НЛР са от женски пол. Изключение прави само 2012 г., когато преобладават мъжете. (Фигура 6) 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 отнасящи се до 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. Тези данни потвърждават данните за профила на пациентите за целите на изследване на лекарствената употреба, публикувани в научната литература и маркетинговите анализи. (Фигура 7)



Фигура 7. Разпределение на докладите за НЛР според възрастовата група на пациентите в периода 2012-2016 г.



Заклучение

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 веб-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. Това само по себе си е красноречиво доказателство за ползата от въвеждането на пациентското докладване при оценка на ползите и рисковете от лекарствената терапия и необходимостта от поддържане на добре функционираща и качествена система за приемане, валидиране и обработване на пациентските съобщения. [3] Прегледът на най-често докладваните НЛР за фармакологични групи по АТС кодове

ясно показва 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. [4]

Библиография

1. Изпълнителна агенция по лекарствата, Годишен доклад 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, www.bda.bg
2. Попова М., Проследяване на лекарствената безопасност в новото Европейско законодателство за лекарствата, Наука Фармакология, 2013 (1), 5-8
3. Попова М., Христов Е., Лекарствена безопасност, Клинична медицина (Journal of clinical medicine), 2008 (1), 7-17
4. Getov I., Tzenova A., Ristoff M., Todorov T., Petrova G., Safety Assessment of Newly Marketed Herbal Medicines – Methodological Approach (Ginkgo biloba Example in Bulgaria), Journal Of Herbal Pharmacotherapy, Volume 7, Issue 3 & 4 July 2007, pages 239-51]
5. Inman WH., Attitudes to adverse drug reaction reporting, British Journal of Clinical Pharmacology, 41 (1996), 433-435
6. Lebanova, H., Getov I., Patient Reporting Of Adverse Drug Events – A Narrative Review, Scr. Sci. Pharm. 1, 14 (2014)
7. Lopez-Gonzalez E., Herdeiro MT., Figueiras A., Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review, Drug Safety, 32 (2009), 19-31

Автори

V. Гетова – Изпълнителна агенция по лекарствата, ФФ, МУ – Пловдив; А. Стоименова – Изпълнителна агенция по лекарствата, ФФ, МУ – София; С. Георгиев – Фармацевтичен факултет, МУ – Пловдив

ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

В първия здравен закон „Временни правила за устройството на медицинското управление в България“ (1879 г.), са включени „Правила за устройство на аптеките“. С тях се урежда аптечната концесионна организация в България на основата на частната собственост, въвеждат се правила за регулиране на аптеките и тяхната работа, въвежда се правилото разрешение за разкриване на аптека да се дава въз основа на числеността на населението (една аптека да обслужва около 8000 жители), а разстоянието между две аптеки не може да е по-малко от 250 метра, управителят ѝ да е дипломиран фармацевт, а неговият персонал да има необходимото образование за аптекарски помощници. За официални фармакопей се приемат австрийската и руската. Въвеждат се правила за приготвяне и отпускане на лекарства, документиране на постъпилите рецепти, съхранение на силнодействащи отровни вещества, определяне на цените.

Към края на 1888 г. в България вече съществуват 73 аптеки (63 частни, 4 градски и 6 филиала) в 45 населени места. По това време в страната има 79 града и 3849 села. В разкритите аптеки работят 89 фармацевта, от които 22 българи, 17 гърци, 8 поляци, 8 евреи и др. Неравномерното разпределение на аптечната мрежа и фармацевтичните кадри в страната лишава голяма част от населението (около 80%) от лекарствено обслужване.

В Санитарния закон от 18.12.1888 г. са правени промени и допълнения, гласувани от Народното събрание няколко пъти – през 1891, 1893 и 1895 г. Както във „Временните правила“, така и в Санитарния закон и в неговите изменения аптечната концесия се третира като право на собственост с всички последици, които произтичат от понятието частна собственост: аптеката може да се продава, да се дава под наем, да се завещава, да се наследява и изобщо да се отстъпва по всички начини, предвидени в законите за прехвърляне на вещи или право от едно лице на друго.

Със Закона за опазване на общественото здраве от 1903 г. за първи път, макар и частично, се поставя основата на единно нормативно решение на въпроса за безплатното лекарствено обслужване на определени групи от населението. Законът утвърждава разкриването на аптеки при държавните лечебни заведения и амбулатории (чл. 130) от болничен тип, които обслужват съответните здравни заведения и отпускат безплатно лекарства на бедни, болни от венерически и заразни болести (чума, холера, дифтерит, скарлатина, едра шарка, родилна треска, антракс, проказа и различни видове тиф), на полицейски, горски, митнически и акцизни стражари, арестанти, служещи във ведомството на Дирекцията на народното здраве.

През февруари 1941 г. е приет Законът за защита на нацията, съгласно който в едногодишен срок се отнемат аптеките и дрогериите на лица от еврейски произход. Освободените аптеки трябвало да се дадат на български правоимащи фармацевти. На срещата на представители на професионалните съюзи и на Дружеството на дрогистите с министъра става ясно, че правителството е взело решение тези аптеки да се дадат на общините. На 22 февруари същата година обаче министърът на вътрешните работи и народното здраве неочаквано заявява, че в най-скоро време ще се внесе законопроект за отнемането на всички частни аптеки и вземането им от държавата. Това поражда бурна реакция от страна на аптекарите в защита на концесионната аптечна система. В кн. 2 на сп. „Аптекарски преглед“ от 1942 г. четем: „Благодарение на частната концесионна система ние имаме добре обзаведени аптеки, които съперничат на аптеките във великите държави и които отиват все по-близо до населението. Благодарение на тази система, която е установена в Германия и Италия, населението у нас не е изправено нито пред липсата на лекарства, нито пред спекулата с тях.“

из „История на българската медицина“, 2009 г.
д-р Ж. Антонова, проф. д-р Зл. Димитрова