МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ

„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“

Вили Тодорова Топалова

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

по професионално направление 7.4. Обществено здраве

На тема:

ЕФЕКТИВНО УПРАВЛЕНИЕ НА ПРОЦЕСИТЕ ПО ЛЕКАРСТВЕНА БЕЗОПАСНОСТ

Научни ръководители:

Проф. Добриана Сиджимова, дф, дм

Проф. д-р Татяна Бенишева-Димитрова, дмн

София,

2024 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ…….……4

ВЪВЕДЕНИЕ…….6

ГЛАВА ПЪРВА. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР……..144

1. Исторически преглед на литературата…….14
2. Актуално състояние на проблема…….19
   2.1. Добрите практики в отделните държави - членки на ЕИП……..19
   2.2. Ролята на Европейската Агенция по Лекарствата…….27
   2.3. Значението на ПРУ в процесите по управление на лекарствената безопасност ……30
   2.4. Други участници…….……..32
      2.4.1. Пациенти, пациентски организации……...33
      2.4.2. Медицински специалисти……34
      2.4.3. Болнични заведения и академични среди…….…….34
3. Проактивно планиране на дейностите, проследяващи лекарствената безопасност ……...……..36
   3.1. План за управление на риска ……..……36
   3.2. Събиране и докладване на НЛР за лекарства, разрешени за употреба…41
      3.2.1. База данни от Eudravigilance……..…41
      3.2.2. Мониторинг на научната литература……..……42
      3.2.3. Данни от практиката……..……...42
   3.3. Откриване на сигнали (Signal Detection)…….43
   3.4. Периодични доклади за актуализация на безопасността ……..48
   3.5. Предприемане на регулаторни действия…….49
4. Прозрачност, участие, комуникация и международно сътрудничество…….50
5. Система за управление на качеството……...……..…52
6. Мониторинг на системата за лекарствена безопасност на Европейския съюз ……53
7. Изграждане на капацитет и бъдещи приоритети……..…...….55

ГЛАВА ВТОРА. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО …….…….59

ГЛАВА ТРЕТА. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ…….64

1. Анализ на резултатите от социологичното проучване сред лекари ……..…..64

2. Анализ на резултатите от социологичното проучване сред медицинските сестри ……..……..70

3. Анализ на резултатите от социологичното проучване сред лекари от всички райони на Р. България ...…….……..…80

ИЗВОДИ ……...…..…….103

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……..…..……..…105

ПРЕПОРЪКИ ……...…..……107

ПРИНОСИ ……..…….……...108

ЛИТЕРАТУРА……..……..……..109

ПРИЛОЖЕНИЯ…….……...……..…..116

.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЕИП Европейско икономическо пространство

ЕМА Европейска агенция по лекарствата

ЕС Европейски съюз

ЗС Здравни специалисти

КЛК Гарантиране на качеството

КО Компетентни органи

КХП Кратка характеристика на продукта

ЛП Листовка с информация за пациента

НЛР Нежелана лекарствена реакция

ПДБ Периодичен актуализиран доклад за безопасност

ПНР План за непрекъснатост на бизнеса и възстановяване след бедствие

ПРУ Притежател на разрешение за употреба

ПУР План за управление на риска

СОП Стандартни оперативни процедури

ADR Adverse Drug Reaction

BCP Business Continuity Plan

BCP-DRP Business Continuity and Disaster Recovery Plan

CA Competent authorities

CAPA Corrective and Preventive Actions

CCDS Company Core Data Sheet

CIOMS Council for International Organizations of Medical Sciences

CT Clinical Trial

DHPC Direct Healthcare Professional Communications

EEA European Economic Area

EMA European Medicines Agency

EU European Union

EU QPPV European Qualified person responsible for pharmacovigilance

EV EudraVigilance

EVDAS	EudraVigilance Data Analysis System
GDPR	General Data Protection Regulation
GMP	Good Manufacturing Practice
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
HCPs	Healthcare Professionals
ICSR	Individual Case Safety Report
ISO	International Organization for Standardization
KPI	Key Performance Indicators
MAH	Marketing Authorisation Holder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PASS	Post-Authorisation Safety Studies
PIL	Patient Information Leaflet
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSMF	Pharmacovigilance System Master File
PSUR	Periodic Safety Update Report
PV	Pharmacovigilance
QA	Quality Assurance
QC	Quality Check
QMS	Quality Management System
EU QPPV	Qualified Person responsible for Pharmacovigilance
RA	Regulatory Affairs
RMP	Risk Management Plan
SDEA	Safety Data Exchange Agreements
SOP	Standard Operating Procedures
SPC	Summary of Product Characteristics
WI	Working Instruction
xEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
XML	Extensible Markup Language

ВЪВЕДЕНИЕ

Съвременното определение за Лекарствена безопасност, което дава Световната здравна организация е: Лекарствената безопасност е наука и дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предотвратяването на нежелани реакции и други проблеми, свързани с медицината. Съвкупността от мерки и дейности, предприети в процеса на разработването, разрешаването и пост маркетинговата употреба на лекарствените продукти, водещи до постигане на най-ниското и същевременно приемливо ниво на риска, за постигането на дадена полза, се нарича Лекарствена безопасност.

Наблюдението на Лекарствената безопасността в постмаркетинговия период носи точния термин ***pharmacovigilance.***

Лекарствата могат да повлияят на тялото по нежелан и вреден начин. Тези ефекти, наречени странични ефекти или нежелани реакции, представляват риск от лекарствата.

По времето, когато ново лекарство получава разрешение за употреба, активното вещество е тествано и данните позволяват или може да се направи заключение, че ползите от лекарството превишават рисковете.

Въпреки това, след като лекарството получи разрешение за употреба, то се използва в нормални здравни условия при много пациенти, които може да се различават от изследваната популация, например по възраст или съпътстващи заболявания.

Поради това е важно да се идентифицира всеки нов или променящ се риск от лекарството възможно най-бързо и да се вземат мерки за минимизиране на риска и насърчаване на безопасната и ефективната употреба.

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) координира Лекарствената безопасност в ЕС и управлява услуги и процеси в съответствие със законодателството на ЕС. Ръководството на системата за Лекарствена

безопасност ЕМА описва как агенцията изпълнява, наблюдава и докладва своите задължения за фармаковижиланс за лекарства за хуманна употреба. Отделно всяка държава, членка на ЕС, разполага с национално законодателство, описващо специфичните процеси за лекарствена безопасност във всяка отделна държава-членка.

Лекарствена безопасност от страна на фармацевтичните компании

Компанията, която притежава разрешението за употреба на лекарство, има законови задължения за непрекъснато събиране на данни и провеждане на проследяване на лекарствената употреба.

В България, проследяването на лекарствената безопасност (фармаковижиланс), беше въведена през юли 2012 г. Всички Притежатели за Разрешение за Употреба на лекарствени продукти (ПРУ) бяха задължени да назначат Квалифицирано лице по лекарствена безопасност с подходяща квалификация и съответно медицинско образование по възможност - (QPPV), помощник QPPV, да разработят и внедрят PSMF и Стандартни Оперативни Процедури (SOPs), да се регистрират в Европейският портал за докладване на продуктова информация, за докладване Нежелани Лекарствени Реакции (НЛР), регистрация на QPPV в портала. Освен това, ПРУ трябваше да подават още в първоначалното досие за регистрация на лекарствените продукти, два документа, касаещи лекарствената безопасност: 1.8.1 - Summary of PSMF и 1.8.2 – RMP – План за управление на риска за всеки лекарствен продукт. Към тези два документа, ПРУ декларираше, че притежава необходимите средства за осигуряване на проследяването на лекарствената безопасност. ПРУ подаваха към Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ), по специален график, разработен от ИАЛ, Периодични Доклади за Безопасност (ПДБ), през първите години до 2016 г., когато всички ПДБ започнаха да се подават в ЕМА в PSUR Repository като PSUSA (доклад за единичен ПДБ) по специален график, разработен от ЕМА.

ПРУ трябваше да осигури достатъчна самостоятелност и власт на QPPV, за да може да изпълнява всички свои задължения, свързани с проследяването на лекарствената безопасност.

Данните за лекарствената безопасност трябва да бъдат предадени на властите в определени срокове и всяко възникващо безпокойство относно съотношението полза-риск трябва да бъде съобщено незабавно.

Ако е необходимо, властите могат да поискат допълнителни разследвания, включително официални проучвания. Съществуват регулаторни процедури за актуализиране на информацията за продукта и прилагане на други мерки за безопасност.

Система на ЕС за Лекарствена безопасност

Регулаторната система за фармаковижиланс на Европейския съюз включва:

- компетентните органи за регулиране на лекарствата в държавите-членки;
- Европейската комисия като компетентен орган за лекарствени продукти, разрешени централно в ЕС;
- Европейската агенция по лекарствата, с отговорности за централно разрешени продукти и координация на системата.

Задачи в рамките на системата

Системата на ЕС изпълнява следните задачи:

- Събиране на данни от всички налични източници, главно доклади за случаи на отделни пациенти и резултати от епидемиологични проучвания и опити;
- Анализиране на данни и идентифициране на сигнали за възможни нови или променящи се рискове;
- Оценяване на Планове за управление на риска, доклади за случаи, доклади от проучвания, Периодични актуализирани доклади за безопасност и прегледи на съотношението полза/риск, представени от Притежателите на разрешение за употреба;

Координационни системи в ЕМА

Агенцията подпомага компетентните органи на държавите-членки и координира системата, по-специално посредством:

- EudraVigilance, системата на ЕС за докладване и съхранение на данни за доклади за случаи;
- системите на ЕС за бързо предупреждение и управление на инциденти за навременни и адекватни реакции на нови данни за безопасността;
- Комитетът за оценка на риска в областта на фармаковижиланс (PRAC), който предоставя препоръки относно всички аспекти на фармаковижиланс и управлението на риска;
- ENCePP, Европейската мрежа от центрове за фармакоепидемиология и фармаковижиланс, за улесняване на независими многоцентрови проучвания;
- добри практики по Лекарствена безопасност (GVP) и други стандарти;
- разработване на научни мрежи за подобряване на доказателствата за вземане на решения и ефективността на фармаковижиланс за общественото здраве.

Лекарствена безопасност в Европейската агенция по лекарствата

Законовите изисквания, свързани с Европейска агенция по лекарствата (ЕМА) за система за фармаковижиланс на лекарства за хуманна употреба са определени в Регламент (ЕО) № 726/2004, Директива 2001/83/ЕО и Регламент за изпълнение (ЕС) № 520/2012 на Комисията. За да спази законовите си задължения, свързани с промоцията и защитата на общественото здраве чрез мониторинг на безопасността на разрешените лекарствени продукти и за откриване и потвърждаване на всяка промяна в техния баланс риск-полза, Агенцията управлява система за фармаковижиланс с гарантирано качество. Подробните оперативни изисквания на всички задачи на ЕМА за проследяване на лекарствената безопасност, които съставляват фармаковижиланс системата на ЕМА са политиките по фармаковижиланс, които са част от ЕМА, интегрирана система за управление на качеството и могат да бъдат намерени на сайта на

Агенцията. ЕМА има координираща роля във функционирането на Лекарствена безопасност на ЕС и система за сътрудничество с държавите - членки и Европейската комисия.

Проследяването на Лекарствената безопасност стана задължителна и дейностите, които трябва да гарантира всеки ПРУ през последните години се увеличиха много. Тази дейност е важна за здравната система и се извършва в цял свят. Лекарствената безопасност се разшири отвъд простото идентифициране на нежелани събития.

Има обаче множество проблеми, които трябва да бъдат разгледани при гарантирането на безопасността на лекарствата.

Според Световната здравна организация, Лекарствената безопасност, е наука и дейност, свързана с откриването, оценката и предотвратяването на нежеланите реакции. Целта и обхватът на Лекарствената безопасност са широки и включват множество компоненти, като грешки при лечението, използване на фалшиви или неразрешени продукти, липса на ефикасност, лекарствени взаимодействия и правилно предписване на лекарствата.

Процесът на Лекарствената безопасност включва пет основни стъпки:

1. Идентифициране на проблема - Първата стъпка включва установяване дали е възникнал проблем с лекарство или група лекарства. Това може да стане чрез наблюдение на докладите за нежеланите реакции или чрез клинични проучвания и медицинската литература.

2. Докладване на проблема - След като се установи, че има проблеми с дадено лекарство, докладването на информация за тях е важна, така че другите хора, които го използват, да могат да бъдат наясно с потенциалните рискове.

3. Разследване – След като бъде докладвана НЛР, Квалифицираното лице по лекарствена безопасност трябва да проучи причинно-следствената връзка с конкретното лекарство, може ли да се обясни с нещо друго, ще бъде ли необходимо допълнително изследване.

4. Комуникация – Ако по време на етапа на разследването се появи някаква нова информация, която се отнася до случилата се НЛР преди този момент (напр.

нови изследвания показват как дългосрочната употреба може да увеличи риска), тогава чрез специални форми на комуникация, трябва да се уведомят всички засегнати страни възможно най-скоро.

5. *Последващи дейности* – След като НЛР е докладвана, тя се разследва и оценява от специални екипи и това отнема от няколко дни до няколко седмици. След категорично установяване на причинно-следствената връзка и със симптомите на пациента, се уведомява ЕМА или Агенциите на съответна държава за направените констатации за проблема с безопасността на конкретно лекарство и ЕМА или КО изготвят официален доклад, известен като RAR (Доклади за оценка на риска). В такива случаи се изпраща писмо Пряка комуникация с медицинските специалисти (DHPC), която може да бъде последвана от промяна на продуктовата информация, Обучителни материали или се взема решение за Пост маркетингово проучване за безопасността (PASS), което трябва да направи ПРУ.

Както се вижда, Лекарствената безопасност не се състои само от докладване на НЛР от пациенти и медицински специалисти, а че оценката на ползата и риска е най-важният двигател за безопасността на пациентите, а не просто честотата на видовете нежелани събития. че по-малко от 10% от всички нежелани събития са действително докладвани, но въпреки това фармацевтичните производители все още се давят в морето от задължения за докладване. Ефективните системи за безопасност могат да помогнат на фармацевтичните производители да се справят с това бреме. Важно е да се отбележи, че медицинската ефективност е дори по-важна от оперативната ефективност в процеса на Лекарствената безопасност.

Поради непрекъснато нарастващия натиск от страна на регулаторите, фармацевтичните компании са принудени да рационализират различни процедури за докладване и да гарантират, че докладите за безопасност се обработват по точен и навременен начин. Това изисква синхронизиране на докладването на нежеланите реакции и други различни доклади, като електронни подавания и инструменти за управление на документи. Фармацевтичните

компании промениха своите съществуващи процеси и системи, за да се придържат към зададените протоколи и стандарти. EMA (Европейската агенция по лекарствата) въведе различни структури и модели за фармацевтичните компании и регулаторните органи за подаване на доклади за нежелани събития по електронен път в специфични формати като E2B (електронни доклади за безопасност). Очевидно е, че разходите за смъртност и заболеваемост от лекарства са много по-високи от разходите за процеса на разработване на им. Средно 10% от одобрените лекарства се изтеглят от пазара поради сериозни нежелани реакции. Фармацевтичните компании харчат приблизително един милиард долара за разработване на лекарство и това може да отнеме много години. Въпреки, че може да се получи значително количество информация за ефикасността на продукта по време на процеса на разработване на фармацевтично лекарство, невъзможно е да се определи пълният профил на безопасност на продукта в пред пазарните проучвания. Някои лекарства могат да бъдат изтеглени от пазара поради проблеми с безопасността, свързани с появата на тежки нежелани реакции.

Постмаркетинговият наблюдението е жизненоважно за идентифициране на проблеми с безопасността на лекарствата, които не са открити по време на предмаркетинговите проучвания. След това основният източник на информация за безопасността на новите одобрени лекарства е постмаркетинговото наблюдение на нежеланите реакции както в общността, така и в клиничните условия.

Здравните специалисти играят решаваща роля в системата за Лекарствената безопасност. Те би трябвало да притежават значителни познания и опит в областта на безопасността на лекарствата, за ранно разпознаване, управление и докладване на проблемите, свързани с безопасността на лекарствата. Освен това, здравните специалисти трябва да бъдат добре образовани относно необходимостта и процедурата за докладване на нежелани събития. Те трябва да притежават комбинация от обучение и изследователски умения в тази област. Въпреки глобалните опасения относно безопасността на

лекарствата, все още има липса на информираност и познания относно Лекарствената безопасност и докладването на НЛР сред здравните специалисти. Освен това, скорошни проучвания показват, че НЛР се докладват слабо - само 2-4% от всички нежелани реакции и 10% от сериозните НЛР се съобщават в световен мащаб. Препоръчва се здравните специалисти, особено лекари, фармацевти и медицински сестри, да съобщават всяка подозирана нежелана реакция, особено за новоразрешени лекарства и сериозни събития.

Следователно оценката на безопасността на лекарствата трябва да се счита за неделима част от ежедневната клинична практика на здравните специалисти.

Те трябва да бъдат мотивирани да извършват докладването и оценката, защото биха могли да бъдат най-важния участник в процесите на Лекарствената безопасност.

I. ГЛАВА ПЪРВА. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

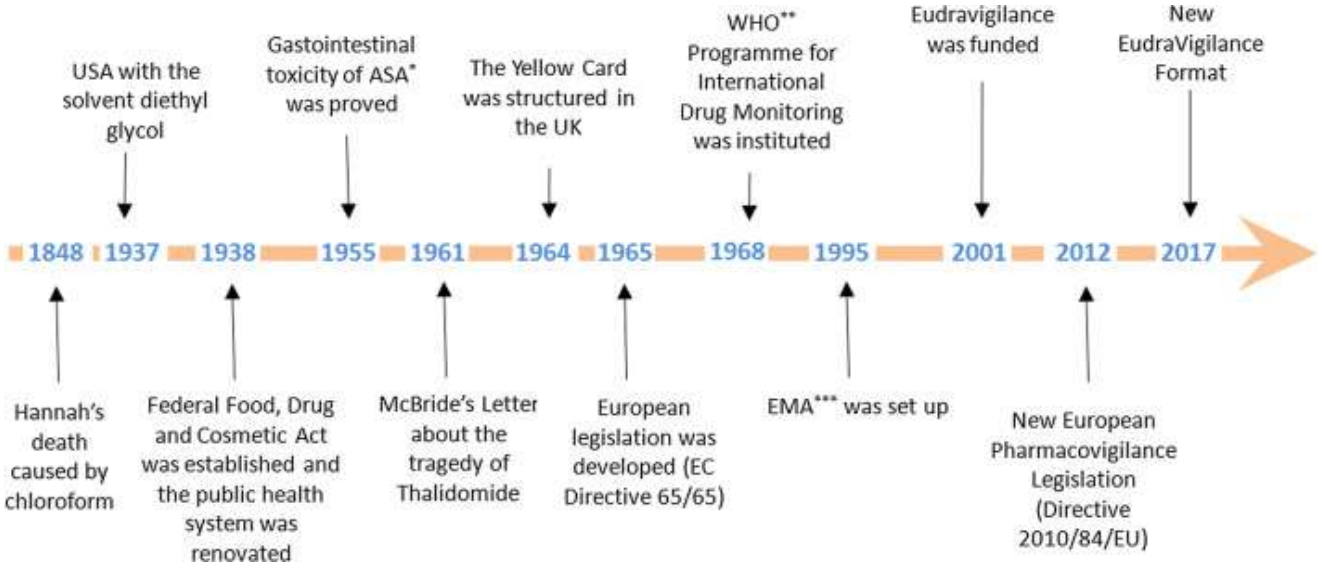
Дейностите по проследяване на лекарствената безопасност (*Pharmacovigilance)* започва преди около 170 години, въпреки че по това време все още не се нарича така.

Това е структурирана дейност в областта на професионалното здравеопазване, с важни социални и търговски последици, насочени към наблюдение на съотношението риск/полза от лекарствата, подобряване на безопасността на пациентите и качеството им на живот.

1. Исторически преглед на литературата

Като част от този обзор ще представя основните етапи на възникване и развитие на Pharmacovigilance до наши дни, за да се разберат всички стъпки, характеризиращи историческата еволюция; от първите доклади, които по същество са били писма или предупреждения, изпратени от клиницисти до издателите на важни и известни научни списания, до днешните модерни и ултра-структурирани електронни регистри. Историческите фази също ще ни помогнат да разберем защо Pharmacovigilance ни помага да постигнем толкова важни резултати за човешкото здраве и за самата фармакология.

Фиг. 1. Хронология на историческото развитие на наблюдение на лекарствената безопасност



*ASA: ацетилсалицилова киселина; **СЗО: Световна здравна организация; ***ЕМА: Европейска агенция по лекарствата

Етимологичните корени на думата „*Pharmacovigilance*“ са: Pharmakon (на гръцки) = лекарствено вещество и Vigilia (на латински) = да пазя.

Pharmacovigilance (PV) се определя от Европейската комисия (ЕК) като „Процес и наука за наблюдение на безопасността на лекарствата и предприемане на действия за намаляване на рисковете и увеличаване на ползите от лекарствата“. Международните PV системи имат за цел да наблюдават съотношението риск/полза от лекарствата, както и да подобрят безопасността на пациентите и качеството им на живот. PV дейностите включват:

- събиране и управление на данни за безопасността на лекарствата,
- разглеждане на доклади за отделни случаи за откриване на нови „сигнали“ ,
- проактивно управление на риска за минимизиране на всеки потенциален риск, свързан с употребата на лекарства,
- комуникация и информиране на заинтересованите страни и пациентите.

Това е т. нар. постмаркетингово наблюдение, което е насочено основно към защита на обществеността, позволява на КО (компетентните органи) да променят въз основа на новооткрити сигнали обобщената характеристика на продукта (КХП), публикувана от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) за всеки нов лекарствен продукт при първото пускане на пазара [26, 33].

Проблемите с безопасността на лекарствените продукти (напр. с инхибитори на циклооксигеназа тип 2 поради сърдечно-съдови нежелани реакции), възникнали преди време се доказа, че се дължаха главно на неправилен маркетинг или неподходящи информационни кампании от страна на фармацевтичните компании [16, 24] .

Историята на наблюдение на лекарствената безопасност започва преди 169 години, на 29 януари 1848 г., когато младо момиче (Хана Грийнър) от северна Англия умира, след като получава упойка с хлороформ преди отстраняване на инфектиран нокът на крака.

Причините за смъртта на Хана са били разследвани, за да се разбере какво се е случило с Хана, но е било невъзможно да се идентифицира какво я е убило. Вероятно е починала от смъртоносна аритмия или белодробна аспирация [54].

Сър Джеймс Симпсън е открил, че хлороформът е по-безопасен и мощен анестетик и го е въвел в клиничната практика.

В резултат на други смъртни случаи и сигнали, повдигнати от клиницистите и обществеността относно безопасността на анестезията с хлороформ, The Lancet Journal е създала комисия, която да се заеме с този проблем. Комисията е призовала след разследването, английските лекари, включително лекарите в колониите, да докладват смъртни случаи, причинени от анестезията. Резултатите са публикувани в The Lancet през 1893 г. [154].

През 1911 г. федералният закон на САЩ за храните и лекарствата забранява фалшивите терапевтични показания на лекарства. През 1937 г. в САЩ има 107 смъртни случая поради употребата на сулфаниламиден еликсир, съдържащ диетилгликол като разтворител. Този разтворител е смятан за причина за смъртните случаи, но фармацевтичните компании не са били наясно с неговата токсичност по това време [51. Вследствие на това през 1938 г. е създаден Федералният закон за храните, лекарствата и козметиката. В действителност, новия закон постановява, че безопасността на лекарствата трябва да бъде демонстрирана преди одобрението им за пазара, и въвежда възможността за провеждане на инспекции на производствата на лекарствени продукти фабриките [50].

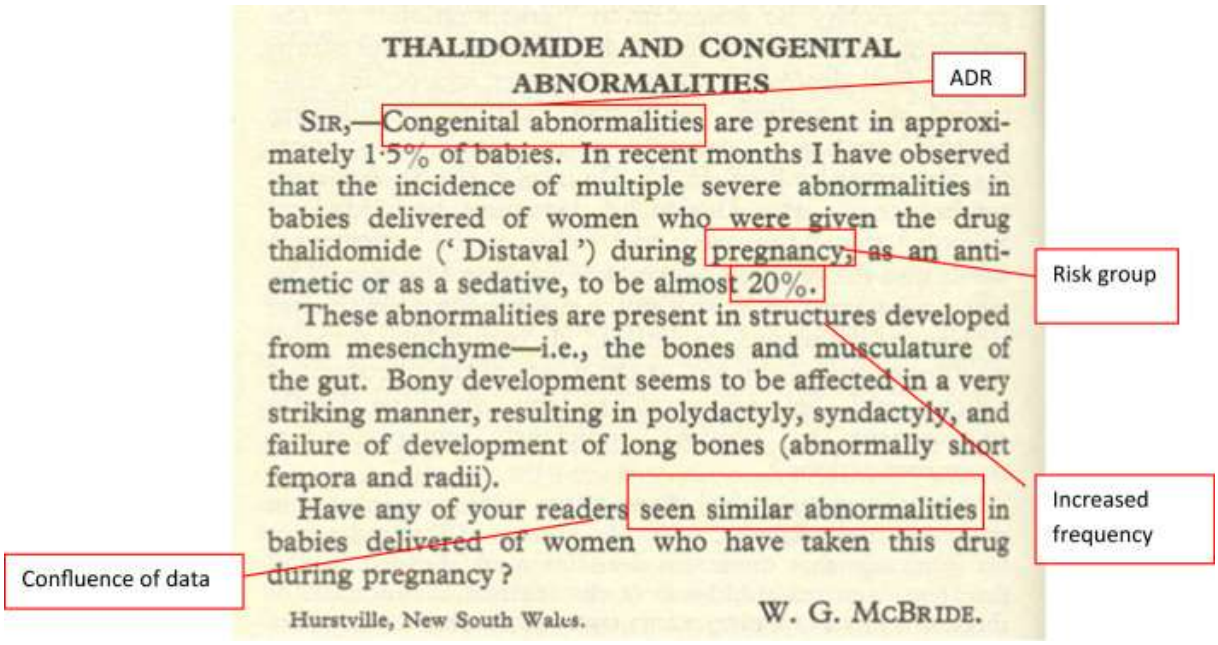
През 1938 г. Douthwaite предполага, че ацетилсалициловата киселина (ASA) може да причини мелена [22, 60]. Изследването на стомашно-чревната токсичност на ASA показва различни резултати. Въпреки това през 1955 г. е доказано, че ASA може да причини стомашно-чревни заболявания и поради това понастоящем е противопоказан при пациенти с гастроинтестинални язви [22].

През 1961 г. се случва голяма промяна в европейската *pharmacovigilance* след трагедията с талидомид. Д-р Макбрайд, австралийски лекар, пише писмо до редактора на Lancet Journal, в което предполага връзка между вродените

малформации на бебетата и приема на талидомид от бременните жени. Всъщност той е наблюдавал, че честотата на вродени малформации на бебета (1,5%) се е увеличила до 20% при жени, които са приемали талидомид по време на бременност [65]. По същото време, по време на Педиатрична конвенция в Германия, д-р Ленц е предложил връзката между малформации и заподозрения талидомид и е публикувал тази връзка в немския журнал (Welt am Sonnatag) [65] През 1973 г. ретроспективно проучване показа връзката между вродените малформации на бебетата и приемането на талидомид по време на бременност [9]. В САЩ трагедията с талидомид не е била наблюдавана, тъй като д-р Келси е показал силни съмнения относно безопасността на талидомид по време на бременност.

Трагедията с талидомид изважда наяве много проблеми и критични въпроси, по-специално надеждността на тестовете върху животни, поведението на индустриата и значението на наблюдението на лекарствата след тяхното пускане на пазара. По-специално, тази трагедия променя системата за наблюдение на лекарствената безопасност, тъй като спонтанното докладване на нежелани лекарствени реакции е станало систематично, организирано и регулирано.

Фиг. 2. Писмото на Макбрайд и важни елементи за генериране на спонтанни доклади [68].



В писмо, написано от Макбрайд, се съдържат всички елементи, необходими за генериране на спонтанно докладване и за установяване на причинно-следствена връзка между нежеланото събитие и лекарството (фиг. 2) [68]. През 1964 г. в Обединеното кралство е структурирана „Жълтата карта“ (YC). YC е специфична форма за съобщаване на спонтанен доклад за лекарствена токсичност [91]. В САЩ (1962) било одобрено изменението, изискващо данни за безопасността и ефикасността на лекарствата преди представянето им преди пускане на пазара. В резултат на това изменение, данните за безопасност трябва да включват и тест за тератогенност при три различни животни [51]. В Европа (1965) бедствието с талидомид стимулира развитието на европейско законодателство и тогава се публикува Директива 65/65 на ЕО [18].

През 1966 г. стартира пилотно проучване на Бостънската съвместна програма за наблюдение на лекарствата, която провежда епидемиологични изследвания за количествено определяне на потенциалните неблагоприятни ефекти на лекарствата, използвайки вътреболнично наблюдение. През 1968 г. е създадена Програмата на СЗО за международен мониторинг на лекарствата и

десет държави са участвали в тази програма (Австралия, Великобритания, САЩ, Германия, Канада, Ирландия, Швеция, Дания, Нова Зеландия и Холандия). Италия се е включила по-късно. Проведени са много проучвания на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции между 1968 и 1982 г. [81].

През 1992 г. се финансира Европейското дружество за лекарствена безопасност (ESoP), превърнато в Международно дружество за лекарствена безопасност (IsoP). Целите на това общество са да насърчава лекарствена безопасност и да подобрява всички аспекти на безопасната и правилна употреба на лекарства [61].

2. Актуално състояние на проблема

За да се формулират правилно целите и задачите на дисертационния труд, се извърши анализ на Европейските нормативни документи и публикациите в научната литература върху правилата за прилагане на лекарствената безопасност, управление на безопасността при прилагането на лекарствените продукти, осигуряването на адекватна и навременна информация за безопасността на лекарствените продукти, както и информация за откриване, анализиране и предотвратяване на нежеланите реакции.

2.1. Добрите практики в отделните държави - членки на ЕИП

Всички държави-членки на ЕИП въвеждат в действие изцяло системата за лекарствена безопасност. Те осигуряват голяма част от ресурсите и знанието за оценяване на сигналите за възможни новопоявили се нежелани ефекти и имат водеща роля в процеса на оценяването и анализирането на данни, когато проблем с безопасността се оценява на европейско равнище. Те поддържат инспекторатите, които гарантират, че лекарствата, които се предлагат на пазара в ЕС, са произведени по подходящия начин и са с подходящо качество и че системите за лекарствената безопасност на промишлеността (фармацевтичните компании) функционират по правилния начин.

Една от по-значимите промени в новото законодателство за GVP след разрешаване за употреба на продукта цели да се засили събирането на данни за безопасност от регулаторите, като базата данни EudraVigilance се превръща в единствената точка за получаване на доклади за безопасност при отделните случаи в рамките на общността. Въпреки това, тъй като всяка държава членка трябваше да ратифицира новото законодателство, ПРУ трябва да спазват сложен набор от преходни мерки, за да осигурят съответствие при регулаторното докладване на случаи, координирането на съобщенията за безопасност от държавите-членки и предоставянето на обществеността на информация относно проблемите на безопасността.

С член 29 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 108б от Директива 2001/83/ЕО се изисква редовно докладване относно изпълнението на задачите, свързани с лекарствената безопасност, съответно от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и държавите-членки [20, 21]

Регулаторните органи могат да реагират на нововъзникващи или неотложни здравни въпроси по бърз и ефективен начин, и се гарантира висок резултат, постигнат благодарение на новото законодателство в областта на лекарствената безопасност. За тази цел регулаторните органи по лекарствата в 31 държави от Европейското икономическо пространство (ЕИП), ЕМА и Европейската комисия си сътрудничат тясно и работят в партньорство като мрежа, за да обсъждат и да се справят бързо с всеки нововъзникващ проблем, в интерес на достъпа на пациентите до безопасни и ефикасни лекарства [26].

В Чл. 26 Регламент (ЕО) № 726/2004 са посочени и задълженията, които имат здравните специалисти: „е) информация относно начина на докладване до националните компетентни органи за предполагаеми неблагоприятни реакции към лекарствени продукти и стандартизираните структурирани формуляри, посочени в член 25, за докладване по интернет от страна на пациентите и здравните специалисти, включително връзки към национални интернет страници.“ [4].

В чл. Член 102 се на уточняват допълнително изискванията към националните компетентни органи, а именно:

- гарантират, че на обществеността се предоставя своевременно важна информация относно опасенията във връзка с Лекарствената безопасност, свързана с употребата на лекарствен продукт, чрез публикуване на уеб портала и чрез други средства за обществено достъпна информация, ако е необходимо;

В Член 106 е записано, че всяка държава-членка създава и поддържа национален портал за лекарства, който е свързан с европейския уеб портал за лекарства, създаден в съответствие с член 26 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Чрез националните уеб портали за лекарства държавите-членки правят публично достояние най-малко следното [76]:

а) доклади за публична оценка, заедно с тяхно обобщение;

б) Обобщения на характеристиките на продукта и листовките;

в) резюмета на плановете за управление на риска на лекарствени продукти, разрешени в съответствие с настоящата директива;

г) списък на лекарствените продукти, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004 [76];

д) информация за различните начини за докладване на предполагаеми нежелани реакции на лекарствени продукти пред национални компетентни органи от здравни специалисти и пациенти, включително уеб базирани структурирани формуляри, посочени в член 25 от Регламент (ЕО) № 726/2004 [76].

В целия ЕС по-голямата част от страните-членки разполагат с уеб-портали, които предоставят информация за безопасността, като например показатели за безопасност и публични оценъчни доклади за разрешени лекарствени продукти, както и съобщения за риска. Все пак се признава, че понастоящем няма ясни препоръки за това как трябва да се предоставя информацията и какво минимално ниво на информация се препоръчва да бъде предоставена. В допълнение, информацията може да бъде предоставена на различни уеб портали в зависимост

от метода, по който дадено лекарство е лицензирано, например централизирани продукти спрямо тези, лицензирани на национално ниво. Това също означава, че има различни подходи между различните държави-членки по отношение на това как и как се предоставя информация.

Някои от националните центрове, участващи в Международната програма за мониторинг на лекарствата на СЗО, стартирала през 1968 г., съществуват и днес, независимо от централизираната система, установена в страните-членки на ЕС. Центровете се различават значително по размер, ресурси, структура на подкрепа и обхват на дейностите. Събирането на спонтанни съобщения за предполагаеми НЛР остава основната им дейност [86, 89]

Големите центрове в развитите страни са създали програми за активно наблюдение, използващи системи за свързване на записи и системи за наблюдение на събития на лекарства по лекарско предписание на рецепта, системи за събиране на епидемиологични информация за нежелани реакции от специфични лекарства. Такива системи са внедрени в Швеция.

В естеството на своята работа Националните центрове също са запознати с реални или симулативни кризи за заплахи от лекарствата, които са управляват с променлив успех. Източникът и степента на финансиране на различни национални центрове също варират значително. Повечето здравни министерства финансират своя Национален център, поне отчасти. Цялата цена на системата за проследяване на Лекарствената безопасност, в сравнение с националните разходи за лекарства или разходите за лечение на нежелани лекарствени реакции за всяка страна е много малка.

В Ирландия, докладите за НЛР се публикуват на уебсайта на HPRA [5], който съществува от 2012 г. Ирландската агенция управлява националната система за регистриране и докладване на предполагаеми нежелани реакции/събития, настъпили в Ирландия, които са получени след употребата на лекарства. Информацията от тези доклади за конкретно лекарство, включително подробности за причината за употребата на лекарството, името и дозата на

съответното подозирано (и) лекарство и получените нежелани ефекти се предоставят в обобщен списък, с изключение на лична информация.

Испания също разполага със своя база данни за доклади на НЛР, която се нарича съкратено FEDRA. Тя съдържа всички доклади за НЛР, възникнали на територията на Испания вследствие на интензивното мониториране на лекарствената безопасност. Годишно във FEDRA постъпват около 8 000 доклада за НЛР [86] В Испания здравните специалисти са длъжни по закон да извършват докладване на НЛР.

Скандинавските държави притежават едни от най-добре структурираните и съдържащи огромна база информация уеб портали за лекарствата и доклади за НЛР.

Глобалната система от бази данни за доклади за безопасност на индивидуални случаи (VigiBase) обединява доклади за предполагаеми НЛР от членовете на програмата на СЗО за международен мониторинг на лекарствата [87].

В българският Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина [3], Чл. 184. (Изм. - ДВ, бр. 102 от 2012 г., в сила от 21.12.2012 г.) е упоменато задължението на лекарите: „(1) Медицинските специалисти са длъжни да съобщават незабавно на притежателя на разрешението за употреба или на ИАЛ за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.“

В тези три законови документа са посочени правата и задълженията на здравните специалисти в процеса на проследяване на лекарствената безопасност. Прави впечатление, че нито в един от посочените документи не се казва нищо относно нежеланите реакции, които се смятат за несериозни, за употребата извън етикета, за липса на ефект и т.н. Няма също нищо конкретно относно дейностите на медицинските специалисти по предотвратяване на нежелани лекарствени реакции, като например, чрез подобряване на проверката на информацията за НЛР преди предписване, отпускане и прилагане на лекарство; привеждане в съответствие с националните стандарти за безопасност и качество на здравното

обслужване; процеси за документиране на историята на пациента с алергии към лекарства и нежелани лекарствени реакции в здравната карта при хоспитализация и т.н.

Прецизна оценка и мониторинг на безопасността на лекарствените продукти са от решаващо значение за да се предотвратят или намалят опасностите за пациента и да се подобри общественото здраве.

Докладване на нежелани лекарствени реакции в България

Ефективността на всяка национална програма за наблюдение на лекарствената безопасност след пускането на пазара зависи пряко от активното участие на здравните специалисти. Здравните специалисти са в най-добрата позиция да докладват за предполагаеми НЛР, наблюдавани при ежедневните им грижи за пациентите [83].

Всички доставчици на здравни услуги (лекари, фармацевти, медицински сестри, зъболекари и други) трябва да съобщават за НЛР като част от професионалната си отговорност, дори ако се съмняват в точността на връзката с даденото лекарство [9].

Проучванията показват, че различни категории здравни специалисти имат възможност да наблюдават различни видове проблеми, свързани с лекарствените продукти [29].

Само чрез покана за докладване от всички специалисти, участващи в грижите за пациентите, ще бъде възможно да се открие пълният спектър от усложнения, свързани с фармацевтичното лечение [10].

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) е част от Системата на ЕС за лекарствена безопасност, която е подкрепяна от регулаторната мрежа на другите националните компетентни органи в страните-членки на ЕС и ЕМА.

ИАЛ е компетентен орган, отговорен за национално разрешени продукти (РУП), т.е. лекарствата, които попадат в обхвата на Директива 2001/83/ЕО. Национално разрешените продукти получават разрешения за употреба от ИАЛ, като ЕМА участва в координирането на лекарствената безопасност [20]

Лекарствената безопасност стана задължителна за България през юли 2012 г., но в Изпълнителната Агенция по лекарствата, НЛР са се докладват от 1995 г. Чрез Законодателството, което стана задължително и за нас, се въведе Регламент за изпълнение (ЕС) № 520/2012 на Комисията, правно обвързващ акт, който предостави подробности относно оперативните аспекти на лекарствената безопасност. Наборът от добри практики за лекарствена безопасност (GVP) за провеждането й в ЕС е разработен от експерти от ЕМА и националните КО, като ръководство за подпомагане прилагането и спазването на законовите изисквания, определени в законодателството [39, 52].

Това доведе до необходимостта всички тези документи да се имплементират в Закона за лекарствените продукти за хуманна употреба [3], а от своя страна ИАЛ разработи и внедри редица методични ръководства за улесняване на фармацевтичните компании и медицинските специалисти. ИАЛ публикува всички Препоръки на PRAC, съобщения за промяна на продуктовата информация, Мерките за намаляване на рисковете, Решения на ЕМА за прекратяване на разрешения за употреба, Бюлетините за Нежелани реакции и Плановете за управление на риска [48].

Съгласно тези изменения на законодателството в чл. 184 (1) от ЗЛПХМ, [3] медицинските специалисти се задължават да съобщават незабавно на Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) или на ИАЛ за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая [36].

ИАЛ разработи и предостави на своята интернет страница формуляр за докладване на НЛР от медицински специалисти, който е лесно достъпен и удобен за попълване Разработи и публикува Методично ръководство за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти [9, 10].

ПРУ също предоставиха такива форми за докладване на НЛР от медицински специалисти на своите уеб адреси или посредством медицинските представители, тези форми им се предоставят.

Ежегодно ИАЛ участва в кампании, които се наричат „Седмица на лекарствената безопасност“, за повишаване на осведомеността относно важността на съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции чрез системата "Жълта карта" [4].

През „Седмица на лекарствената безопасност“ пациентите и хората, които се грижат за тях, както и медицинските специалисти и техните организации, се призовават за активно окладване за подозирани нежелани лекарствени реакции и се съветват да бъдат активни в процеса на проследяване на Лекарствената Безопасност. [4]. На страницата ИАЛ пациентите, медицинските специалисти са улеснени като са поставени съответните линкове към формулярите за докладване.

По данни на ИАЛ се наблюдава тенденция към увеличаване на докладите за НЛР. Увеличава се и броя на докладите постъпили от медицински специалисти.

Данните, които предоставят медицинските специалисти, са данни от реалния свят и се отнасят до информация, събрани в рутинната клинична практика. Въпреки, че има множество потенциални източници на данни, включително здравни досиета от първичната и вторичната медицинска помощ, записи на административни искове, други бази данни и регистри, клиничната информация от медицинските специалисти е важна и се използва за допълване на вече наличните данни и за по-ефективен мониторинг на безопасността и ефикасността на разрешените лекарства след пускането им на пазара. Лекарите и другите медицински специалисти, споделяйки техния непосредствен клиничен поглед и критична оценка за поведението на лекарствения продукт, с който лекуват своите пациенти, е най-реалният критерий за оценката на ползите и рисковете на лекарствените продукти.

2.2. Ролята на Европейската Агенция по Лекарствата

Нормативната уредба на ЕС относно лекарствената безопасност за лекарствени продукти за хуманна употреба е предвидена в Регламент (ЕО) № 726/2004 и в Директива 2001/83/ЕО. Законодателството беше изменено през 2010 г. и 2012 г [20, 76].

Съгласно член 29 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 108б от Директива 2001/83/ЕО се изисква редовно докладване относно изпълнението на задачите, свързани с лекарствената безопасност, съответно от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и държавите членки.

Известно е, че управлението на лекарствената безопасност влияе върху самата лекарствена безопасност. Ще бъде проследено как и защо фармацевтичните компании, регулаторните органи, пациенти, медицински специалисти, болници и академични среди, СЗО, ЕМА и други партньори в проследяване на лекарствената безопасност влияят върху управлението на лекарствената безопасност и как моделите на управление влияят върху нея.

През 1995 г. е създадена ЕМА. През 2001 г. се финансирана EudraVigilance [24, 25]. Това е официалната европейска база данни за управление и анализ на информация за предполагаеми нежелани реакции към лекарства, които са разрешени за пазара или се изследват в европейски клинични изпитвания. Голяма промяна в европейското проследяване на лекарствена безопасност се наблюдава с въвеждането на новото законодателство (Директива 2010/84/ЕС) през 2012 г [21].

Основните промени в новото законодателство са:

- Модифициране на определението за нежелани лекарствени реакции (НЛР);
- По-голямо участие на пациенти и граждани в дейностите по лекарствената безопасност;
- Укрепване на базата данни Eudravigilance, съдържаща доклади за предполагаеми реакции, докладвани от всички държави-членки на ЕС;

- Повишаване на прозрачността и навременността на важна информация относно проблемите на лекарствената безопасност;
- Задължение за „допълнителен мониторинг” за продуктите, съдържащи се в специфичния списък, поддържан от ЕМА;
- Възможност за налагане на допълнителни проучвания за безопасност и/или ефикасност на сертификатите за разрешение за търговия по време на предоставяне на Разрешението за употреба;
- Създаване в рамките на ЕМА на Комитета за оценка на риска в областта на наблюдение на лекарствената безопасност (PRAC).

Но най-важната промяна се състои в даването на новата дефиниция на НЛР: „Отговор на лекарствен продукт, който е вреден и непредвиден“. Всъщност това определение обхваща всяко нежелано събитие след употребата на лекарство, също така и грешки при лечението и употреби извън условията на разрешението за търговия, включително неправилна употреба и злоупотреба с лекарствения продукт.

Освен това, новото законодателство предоставя ръководства за улесняване на изпълнението на PV, наречени добри практики за фармаковижиланс (GVP). Насоките за GVP са разделени на две категории: модули, обхващащи основни процеси на лекарствената безопасност и съображения, специфични за продукта или популацията. Последната категория е за ваксини и биологични лекарствени продукти. В това ръководство има и специални глави, посветени на специални области, а именно бременност и кърмене (P III) и гериатрична популация (PV) [30].

EudraVigilance беше допълнително подобрен с пускането на нови функционалности на 22 ноември 2017 г. Тези функционалности включват предоставяне на подобрено качество и пълнота на докладите за безопасност на отделни случаи (ICSRs) въз основа на новия стандарт на Международната организация за стандартизация за ICSRs [58]. Освен това, той подобри възможностите за откриване на сигнали, като предостави EV достъп на ПРУ (съгласно ревизираната политика за достъп до EudraVigilance [53] и по този

начин намали дублирането на усилия чрез установяване на опростено докладване от ПРУ само до EudraVigilance.

ЕМА има централна роля в системата по ЛБ на ЕС, като координира нейната дейност и осигурява техническа, регулаторна и научна подкрепа на държавите членки и фармацевтичната промишленост.

Наученият комитет — Комитетът за оценка на риска в областта на лекарствената безопасност (PRAC), беше създаден през юли 2012 г. Мандатът на PRAC обхваща всички аспекти на управлението на риска на лекарствените продукти за хуманна употреба. Сред членовете на PRAC са експерти в областта на фармаковижиланс и регулирането от всяка държава — членка на ЕС, както и научни експерти и здравни специалисти и пациентски организации, определени от Европейската комисия [45, 48].

- Ролята на ЕМА включва предоставяне на някои от системите и услугите, необходими за функционирането на лекарствената безопасност. Законодателство изисква разработване на нови системи и услуги и подобряване или опростяването на други. Държавите членки и заинтересовани страни, както и фармацевтичната промишленост, имат важен принос за разработването на тези системи. Това разработване включва:Базата данни, предвидена в член 57, на всички лекарства, разрешени за употреба в ЕС (лекарствата, разрешени по централизирана процедура , и лекарствата, разрешени по национална процедура), съдържаща информация за над 580 000 субстанции лекарства от близо 4 300 титуляря на разрешения за употреба през 2017 г. (Член 57, алинея. 1, буква л) от Регламент (ЕО) № 726/2004) [76].
- Услугата за наблюдение на глобалната медицинската литература (MLM) — ЕМА наблюдава подбрани медицински научни бази данни за доклади на предполагаеми нежелани ефекти за някои активни вещества и ги въвежда в базата данни EudraVigilance като доклади за безопасност за отделни случаи. Услугата стартира през юни 2015 г [26].

- Регистърът на Периодичните Актуализирани Доклади за Безопасност (ПАДБ) беше разработен и предоставен, а също така и Хранилище на ПАДБ (PSUR Repository). Регистърът и неговата функционалност премина успешен одит през 2015 г. и функционира успешно [49].

Законодателството изисква базата данни EudraVigilance да бъде усъвършенствана постоянно, а целта е да се опрости докладването, по-доброто анализиране и проследяване и по-добро качество на данните (член 24, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004) [76].

2.3. Значението на ПРУ в процесите по управление на лекарствената безопасност

От гледна точка на общественото здраве е необходимо да бъдат допълвани данните, които са били налични по време на разрешаването на лекарствения продукт, с допълнителни данни за безопасността, а в някои случаи, също и за ефикасността на лекарствени продукти за хуманна употреба, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) No 726/2004г [76]. Следователно ЕК е оправомощена да наложи на Притежателя на азрешение за употреба задължението да провежда проучвания за безопасност и ефикасност след издаване на разрешението. Това задължение може да бъде наложено за изпълнение към момента на издаване на разрешението за употреба или по-късно и то представлява условие за и към разрешението за употреба (РУ). Такива проучвания трябва да бъдат насочени към събиране на данни, за да се натрупат данни за оценка на безопасността или ефикасността на лекарствените продукти за хуманна употреба в ежедневната медицинска практика.

В хронологичен ред фармаковижиланс започва с получаване на документ, наречен „Разрешение за употреба“ (РУ) от страна на Притежателя на Разрешението за употреба. Въз основа на този документ започват самите истински дейности по проследяване на лекарствената безопасност.

Притежателят на разрешението за употреба носи отговорност за непрекъснатото наблюдение на безопасността на своите лекарствени продукти, да информира властите за всякакви промени, които биха могли да окажат влияние върху РУ, да гарантира, че информацията за продукта се поддържа актуална. Тъй като лекарствените продукти могат да се използват извън условията на РУ, ПРУ трябва да предоставя цялата налична информация, включително резултатите от клинични изпитвания или други проучвания, както и докладване на всяка употреба на лекарствения продукт. което е извън условията на разрешението за употреба. ПРУ докладва за всички предполагаеми нежелани реакции, възникващи в Европейския съюз или в трети страни, и които са доведени до тяхно знание спонтанно от пациентите или техните близки, лекари и други медицински лица [26].

Освен съобщенията за предполагаеми нежелани реакции, съдържащи се в националната мрежа за лекарствена безопасност (в случай, че има такава), ПРУ изпраща по електронен път в базата данни *EudraVigilance* информация за всички предполагаеми сериозни нежелани реакции, възникващи в Европейския съюз и в трети страни, в рамките на 15 дни след деня, в който съответният притежател е узнал за събитието. Освен това ПРУ подава по електронен път в базата данни *EudraVigilance* информация за всички несериозни подозирани нежелани реакции, които се появяват в Европейския съюз в рамките на 90 дни след деня, в който притежателят на съответните разрешения за употреба е узнал за събитието [27].

В обобщение, ПРУ трябва:

- Управлява своята системата за лекарствена безопасност,
- Прави оценка на цялата научна информация, проучва възможностите за минимизиране и предотвратяване на рисковете и предприема съответните действия, когато е необходимо.
- Извършва редовни действия за контрол на качеството на своята система за лекарствена безопасност. В случай на отклонения в системата за лекарствена безопасност, притежателите трябва да направи корекция в

референтния основен файл (PSMF) и да прилага подходящ план за коригиращи действия, които трябва да се изпълняват.

- Назначава квалифицирано лице, отговарящо за лекарствената безопасност, което притежава диплома в сектора на здравеопазването и с доказан опит във всички дейности на лекарствената безопасност. Квалифицираното лице пребивава и извършва своята дейност в Европейския съюз, трябва да бъде на разположение 24/7 и отговаря за създаването и управлението на системата за лекарствената безопасност.
- ПРУ поддържа и предоставя при поискване достъп до файла на системата за лекарствената безопасност.
- Въвежда система за управление на риска за всяко лекарство.
- Наблюдава резултатите от мерките за минимизиране на рисковете съгласно плана за управление на риска.
- Извършва на актуализации на системата за управление на риска и мониторинг на данните за лекарствената безопасност, за да се определи дали има нови рискове или промяна в тях или в съотношението полза/риск на лекарствата.

2.4. Други участници в процеса на лекарствената безопастност

Мониторингът на безопасността на лекарствата е непрекъснат и динамичен процес през всички фази от жизнения цикъл на лекарството. По време на разработването на лекарството, безопасността се изследва на различни етапи от създаването на лекарството в клинични проучвания. Тези проучвания се провеждат върху ограничен брой пациенти, които са избрани въз основа на строги критерии за допустимост и не представляват напълно популациите от реалния свят и имат ограничена продължителност, като по този начин предотвратяват откриването на редки и дългосрочни нежелани реакции.

Ролята на пациенти, пациентски организации, медицински специалисти, болници и академични среди в проследяването на лекарствената безопасност е от много важно значение и е задължителна [29, 34, 53]

2.4.1. Пациенти, пациентски организации

ЕМА и пациентите си взаимодействат активно от създаването на агенцията през 1995 г. Това сътрудничество беше разширено и включи потребителски групи с интерес към лекарствата.

И двете групи заинтересовани страни внасят опит от „реалния живот“, както и специфични знания и опит в научните дискусии относно лекарствата и въздействието на регулаторните решения. Сътрудничеството с тези групи поддържа прозрачност и подобрява регулаторните процеси.

ЕМА редовно провеждда семинари със своите работни групи за пациенти и потребители (PCWP) и здравни специалисти (HCPWP) от юни 2020 г., за да събере техните мнения и опит.

ЕМА работи с мрежа от над тридесет и пет организации, като гарантира, че нуждите и опасенията на широк кръг пациенти и потребители са представени чрез директен контакт с ЕМА [34].

Тези организации са с нестопанска цел, в повечето случаи имат мандат в целия Европейски съюз и включват:

- организации, обхващащи редица по-малки или национални организации;
- организации с фокус върху конкретна област.

Организации получават съобщения и консултации от ЕМА и често помагат при идентифицирането на експерти по специфични за продукта въпроси.

Всички пациентски организации са оценени и е потвърдено, че отговарят на критериите за допускане за работа с ЕМА [15, 34]

2.4.2. Медицински специалисти

През декември 2021 г. се отбелязаха десет години сътрудничество между ЕМА и здравните специалисти. ЕМА взаимодейства с европейските здравни специалисти както с:

- Здравните специалисти, предписващи и работещи с лекарствата са ключови заинтересовани страни в работата на ЕМА и имат специфични знания и опит, които предлагат.
- Общопрактикуващите лекари (ОПЛ) в Европа – Европейският съюз на общопрактикуващите лекари (UEMO) и Европейската секция на Световната организация на семейните лекари (WONCA) – и основната организация, представляваща професионалистите в първичната медицинска помощ в Европа Европейският форум за първична медицинска помощ (EFPC) са ангажирани и важен участник в дейностите по проследяване на лекарствената безопасност. ЕМА разработва план включване на общопрактикуващите и семейните лекари в оценките на ЕМА, разработване на подходящи комуникационни дейности и проучване на по-нататъшно сътрудничество с изследователски мрежи в първичната медицинска помощ, с акцент върху генерирането на доказателства от реалния свят.

От друга страна, здравните специалисти участват в широк спектър от дейности в ЕМА, включително:

- като членове на Управителния съвет,
- като членове на неговите научни комитети,
- дават отговор на конкретни искания от научните комитети и работни групи на ЕМА,
- участие в дискусии за разработване и разрешаване на лекарства,
- преглед на изготвена от ЕМА писмена информация за лекарствата,
- участие в изготвянето на насоки,
- участие в конференции и семинари на ЕМА [29].

2.4.3. Болнични заведения и академични среди

ЕМА поддържа силни работни отношения с европейски академици и изследователи. Сътрудничеството между ЕМА и академичните среди е необходимо, за да може ЕМА да разчита на техния опит и научна мисъл, за да

бъде подготвена за бъдещи предизвикателства и възможности, предлагани от напредъка в науката и технологиите. ЕМА е ангажирана с академичните среди, научните общества и изследователските групи в редица области.

ЕМА разчита и търси експертния принос на здравни специалисти (т.е. академици, изследователи, клиницисти) и пациенти в своята работа чрез няколко канала, включително:

- като членове и експерти на своите научни комитети , работни групи и научно-консултативни групи,
- при изготвяне на научни ръководства,
- като командировани национални експерти,
- като гостуващи експерти,
- като участници в конференции, работни срещи и обществени консултации на ЕМА,
- като предписващи и работещи с лекарствата, които ЕМА оценява.

Ако ЕМА се нуждае от експертен принос, за да се подмогне конкретна дейност или част от работата, може да възникнат и други възможности за сътрудничество. Такива сътрудничества са безвъзмездни и изключват пряко участие в разрешаването и надзора на лекарствата.

В ЕМА е разработена рамка за сътрудничество с академичните среди от 2017 г. насам със следните задачи [53]:

- повишаване на осведомеността за ролята на ЕМА в рамките на европейската регулаторна мрежа за лекарства,
- насърчаване и по-нататъшно развитие на регулаторната подкрепа за превръщане на академичните изследвания в нови методологии и лекарства,
- гарантиране на наличието на най-добрата научна експертиза и академични изследвания за информиране при вземането на регулаторни решения,
- сътрудничество в области на изследване на регулаторната наука, като нови подходи, крайни точки и методологии.

3. Проактивно планиране на дейностите, проследяващи лекарствената безопасност

Лекарствата имат огромна полза за обществото, като спасяват живота и намаляват страданията, но нежеланите лекарствени реакции (НЛР) все още представляват основна причина за заболяване и смърт. През 2008 г., която е годината, в която са налични най-новите подходящи данни, беше изчислено, че приетите пациенти в болница с НЛР е 5% и около 197 000 са смъртните случаи в Европейския съюз (ЕС) годишно, което генерира обществени разходи от 79 милиарда евро [28]. Значителното положително въздействие както на индивидуално, така и на обществено ниво и правилнотото функциониране на всяка здравна система, пряко зависят от дейностите, насочени към намаляване на тази тежест.

Рамката е зададена в съответствие с общата мисия на ЕМА за управление на отношенията с всички заинтересованите страни.

Лекарствените продукти се разрешават въз основа на заключението, че вероятната полза превишава потенциалната вреда.

Други и редки нежелани лекарствени реакции (НЛР) могат да възникнат само когато лекарственият продукт се използва при по-широка популация. Текущото проследяване на безопасността открива всякакви промени в профила на риска, така че трябва да бъдат предприети необходимите стъпки за допълнително оптимизиране на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт.

3.1. План за управление на риска (RMP/ПУР)

Всички лекарствени притежават информация за лекарствения продукт, насоки как да се минимизира рискът, като например как да се използват правилно лекарствените продукти, как да се съхраняват, дали могат да се използват със други лекарства и дали има пациенти, които не трябва да използват продукта.

ПУР е предназначен да идентифицира, предотврати или сведе до минимум рисковете, свързани с конкретен лекарствен продукт, описани подробно в Модул V и Модул VI [39, 40].

ПУР документира въведените фармаковижиланс дейности и мерките за минимизиране на риска (RMM) или действията, необходими за минимизиране на риска, като помага на здравните специалисти и пациентите да вземат информирани решения, когато предписват или използват лекарствен продукт.

Всички лекарствени продукти изискват ***рутинни мерки*** за минимизиране на риска (RMM). Тези мерки са:

- Листовка с информация за пациента (PIL)
- Етикетиране
- Кратка характеристика на продукта (SmPC)
- Начин на предписване на лекарствения продукт
- Размер и дизайн на опаковката

Рутинните мерки за минимизиране на риска могат да се намерят в опаковката или върху опаковки от лекарства, на уебсайтовете на Националните агенции или ЕМА, както е подробно разписано в Модул V и Модул VI

Някои лекарства изискват ***допълнителни мерки*** за управление на риска, за да се намали допълнително риска от увреждане на пациента, като:

- обучителни програми за медицинските специалисти, които дават насоки относно предписването, управлението на рисковете и докладването на НЛР от особен интерес, напр. контролни списъци за предписване, референтни ръководства за дозиране;
- обучителни материали за пациентите и лицата, които се грижат за тях имат за цел да повишат осведомеността за признаците и симптомите на специфични НЛР, като напр. дневници на пациента и материали за предупреждение на пациенти;
- програми с контролиран достъп, напр. подбор и наблюдение на пациенти, наличността на лекарствените продукти е ограничена само до одобрени аптеки;

- Други мерки са Програми за предпазване от бременност, Директна комуникация между медицински специалисти (DHPC).

Достъпът до тези допълнителни RMM могат да се получи по пощата или в опаковката с лекарствения продукт, може да бъде поискани от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), много от RMM могат да бъдат намерени и на специализирани уебсайтове.

Как трябва да работят всички заинтересовани страни заедно, за да се намали риска? [48].

1. **Регулаторен орган**

- Приема и одобрява системата за управление на риска.
- Съгласува с ПУР и одобрява лекарствени продукти за маркетинг.
- Публикува „разбираеми за обществеността“ резюмета на ПУР.
- Одобрява допълнителните мерки за минимизиране на риска.
- Съгласува Плана за комуникация с ПРУ на мерките за минимизиране на риска.
- Оценява ефективността на RMM и следи за безопасността на лекарствата.
- Проследява допълнителния мониторинг за лекарства с черен триъгълник.

2. **Фармацевтична компания (или ПРУ)**

- Прави и предлага RMP и RMM.
- Създава RMP за лекарствен продукт.
- Подготвя RMM според указанията на регулатора и ги разпространява, както е договорено и подходящо.
- Непрекъснато прилага и актуализира RMP по време на жизнения цикъл на лекарствения продукт, включително свързаните с него мерки за минимизиране на риска.

3. **Здравен специалист**

Предписва/отпуска лекарствени продукти и информира пациентите

- Избира правилния лекарствен продукт за точния пациент, като взема предвид всички изисквания за скрининг или ограничения за достъп.
- Насърчава и съветва пациентите да четат етикетите, листовките за пациента (ЛП) (и допълнителни RMM, ако има такива) и им помага да разберат всяка необходима информация.
- Наблюдава пациентите и управлява предполагаеми НЛР.
- Докладва всички подозирани НЛР при употребата на лекарствен продукт (на Жълтата карта, Схемата или директно на ПРУ).
- Участва в проучвания за оценка на ефективността на допълнителни мерки за минимизиране на риска.

4. Пациент/човек, който се грижи за пациента

- Разбира и използва рутинните и допълнителните мерки за минимизиране на риска, като по този начин помага за управлението или минимизирането на НЛР.
- Докладва предполагаеми странични ефекти на медицинските специалисти, ПРУ или самия регулатор, напр. чрез схемата за жълт картон.
- Участва в анкети, за да помогне за оценка на ефективността на допълнителни мерки за управление на риска.
- Приема или прилага лекарствата според указанията.

За да се постигане и да се гарантира максимална безопасност на пациентите, проактивният принос на всички заинтересовани страни е задължителен и се използва за постигане на максималната безопасност на пациентите. Необходимо е:

- Незабавното докладване за предполагаеми нежелани лекарствени реакции.
- Използване на образователните програми за медицински специалисти, пациенти и болногледачи.

- Осигуряване на обратна връзка при наблюдение на ефективността на мерките за минимизиране на риска.

ПРУ и регулаторите са задължени по закон да оценяват успеха на дейностите за минимизиране на риска.

Откриването и управлението на сигнали са основни дейности в наблюдението на лекарствената безопасност, бързо предоставят нова информация за безопасността на лекарствата при употреба в реалния свят, което помага да се запълнят пропуските в знанията. Първите 6 години на системата за управление на сигналите на ЕС доведоха до 453 препоръки, издадени от Комитета за оценка на риска в областта на наблюдение на лекарствената безопасност (PRAC), от които повече от половината бяха за промени в етикетирането на лекарства. Мрежата на ЕС за лекарствената безопасност демонстрира способността си да открива и оценява нови сигнали за безопасност на лекарствата. Това доведе до нови предупреждения за безопасността и ефективно използване на лекарства в Европа [45].

В рамките на ЕС всички разрешени лекарствени продукти са и са били обект на оценка на тяхното качество, безопасност и ефикасност и оценка на положителното съотношение полза/риск към момента на разрешаването. Независимо от това, не всички проблеми с безопасността могат да бъдат разгледани по време на разрешаването поради известните ограничения на клиничните изпитвания. Повече информация за безопасността на лекарството може да се получава след разрешаването на продукта.

Следователно, непрекъснатото и внимателно наблюдение на профила на безопасност на всички лекарства през целия им жизнен цикъл е от съществено значение за идентифициране и минимизиране на риска.

Проактивното планиране чрез планове за управление на риска, проучвания на притежателите на разрешение за употреба (ПРУ) и периодични актуализирани доклади за безопасност са важни дейности за проследяване на лекарствената безопасност [5].

Ефективно постмаркетингово наблюдение, особено спонтанно съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции (НЛР), остава съществена част от лекарствената безопасност и преобладаващ начин за откриване на относително редки и непредвидими НЛР. До края на 2018 г. имаше ~ 14,6 милиона доклада за безопасност на отделни случаи (ICSR) в EudraVigilance (EV), отнасящи се до > 8 милиона отделни случаи. Лекарствената безопасност е от първостепенно значение за насърчаване и защита на общественото здраве чрез минимизиране на риска от НЛР и оптимизиране на съотношението полза-риск за отделните пациенти.

Създаден през 2012 г. от законодателството на ЕС, Комитетът за оценка на риска в областта на лекарствена безопасност (PRAC) играе основна роля в мониторинга и оценката на безопасността на лекарствени продукти за хуманна употреба и е в основата на процеса на управление на сигналите, свързани с безопасността в ЕС [26, 45].

3.2. Събиране и докладване на НЛР за лекарства, разрешени за употреба

3.2.1. База данни от EudraVigilance

Здравните специалисти и пациентите от ЕИП могат да докладват за възможни НЛР до Националните Компетентни Органи (НКО) или до ПРУ. Тези доклади после се докладват до централизираната база данни на ЕС - *EudraVigilance*. КО на национално ниво трябва да насърчават докладването и улесняват самото докладване чрез предоставянето на насоки, инструменти и споделяне на добри практики.

EudraVigilance се подобрява непрекъснато, чрез пускането на нови функционалности като предоставяне на подобрено качество и пълнота на отделните доклади за безопасност на случаите (ICSRs) въз основа на новия стандарт на Международната организация за стандартизация за [27, 61]. Система има способност да се справя с по-голям брой доклади, Нещо повече, тя подобрява възможностите за откриване на сигнал чрез предоставяне на достъп на ПРУ до

базата данни като по този начин ще намалява дублирането на усилията чрез установяване на опростено докладване от ПРУ в *EudraVigilance* чрез пренасочване на ICSR към държавите-членки и до Центъра за наблюдение на Упсала на Световната здравна организация [86].

3.2.2. Мониторинг на научната литература

Научната медицинска литература е друг важен източник на информация за идентифициране на предполагаеми НЛР. Системата за лекарствена безопасност в ЕС изисква от ЕМА да създаде и поддържа услуга за мониторинг на литературата като следи избрана медицинска литература. Мониторингът се прави за често използвани групи химически и билкови вещества, избрани въз основа на големият брой издадени разрешения за употреба на различни ПРУ, и след като се докладват в *EudraVigilance,* тези ICSR се предоставят на Националните КО и на ПРУ [40, 44].

ПРУ не трябва да докладват съмнения за НЛР, записани в медицинската литература, наблюдавана от ЕМА за продукти, съдържащи веществата, включени в списъка. Така се ограничават дублиращите се усилия на много от ПРУ, всеки от които преди това е трябвало да следи една и съща литература и да въвежда един и същ доклад за случая в системите за лекарствена безопасност и резултатът е намален брой на дублираните доклади за случаи, докладвани в *EudraVigilance* както е разписано в GPV Module VI

3.2.3. Данни от практиката

Данните от реалния свят са данните, събрани в рутинната клинична практика. За нуждите на лекарствената безопасност това е особено важно, тъй като те се събират извън ограниченията на конвенционалните рандомизирани клинични изпитвания, откъдето идват повечето данни, подкрепящи разрешение за употреба. Потенциални източници на данни са електронни здравни досиета, в системата за първична и в вторична медицинска помощ, записи на административни искове, бази данни с рецепта и регистри. Информация от тези

източници се използва за допълване на вече наличните данни и за по-ефективен мониторинг на безопасността и ефикасността на разрешените лекарства след пускането им на пазара [57].

Регистрите могат да запълнят тази празнина в информацията, подчертавайки допълващия характер на много от тези източници към данните Регистрите са организирани системи, които събират еднаква информация за пациенти със заболяване, състояние или определено лечение(я).

Тези източници на данни: от електронните здравни досиета и регистри предлагат най-обещаваща и изчерпателна информация и обикновено е ценна за вземането на регулаторни решения поради богатството на клиничните данни, които се съдържат в тях.

Въпреки това, често болничните данни не се записват специално за такива цели и по този начин придобиването на пълна картина при специфични заболявания, особено редки заболявания или когато грижите се предоставят предимно в болничните условия, могат да бъдат доста информативни.

Въпреки това ПРУ и регулаторите могат да се сблъскат с предизвикателства при използването на съществуващи регистри, включително разлики между данните от регистрите, структурата и качеството на предоставените данни и достъпност на данни. За да рационализира и оптимизира използването на съществуващите източници на информация по време на оценката на безопасността на лекарствените продукти, ЕМА инициира през 2016 г. пациентски регистър [34]. Тази инициатива се използва като източник на висококачествени данни след необходимостта за вземане на регулаторни решения или, в случай че не съществува подходящ [34].

3.3. Откриване на сигнали (Signal Detection)

Друга много важна дейност за проследяване на лекарствената безопасност за защита на общественото здраве е процесът на откриване на сигнал и процеса на управление в рамките на ЕС.

Преди 2012 г. PRAC и процесът на управление на сигнали, така както се провежда в момента, не е бил прилаган и следователно не са налични сравними европейски данни за оценка на сигнали. Такава оценка помага за стимулиране на засилване, насърчаването и защитата на общественото здраве.

Сигналът се определя като „информация, произтичаща от един или множество източници, включително наблюдения и експерименти, които предполагат нова потенциално причинно-следствена връзка или нов аспект на известна връзка между интервенция и събитие или набор от свързани събития, неблагоприятни или от полза, което се счита за достатъчно вероятно да оправдае действие за проверка, съгласно Module IX Addendum I: part IX“ [36, 47].

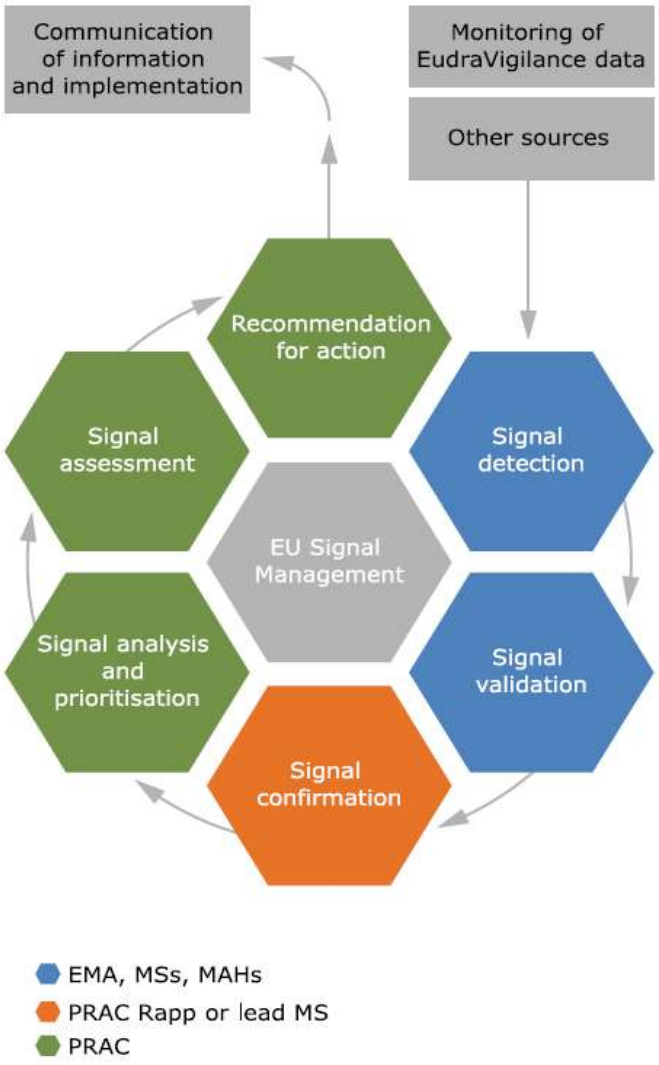
Управлението на сигналите в Европейския съюз е фокусирано върху неблагоприятните резултати и включва набор от дейности, извършвани, за да се определи дали, въз основа на изследване на докладваните индивидуални съобщения за подозирана нежелана реакция (ICSR), обобщените данни от системите за активно наблюдение или проучвания, литературната информация или други източници на данни, има нови рискове, свързани с активното вещество или лекарствения продукт и дали рисковете са се променили [39].

Данните за безопасност непрекъснато се наблюдават и преглеждат от регулаторните органи и ПРУ, като по този начин се гарантира, че откриването и последващата оценка на всеки сигнал за безопасност е бързо, надеждно и своевременно съобщено на пациентите и здравните специалисти чрез промяна в информацията за продукта, ако е необходимо.

Управлението и анализа на доклади за предполагаеми НЛР (ICSR) на лекарствата, които са разрешени или се проучват в клинични изпитвания се извършва в *EudraVigilance* системата на ЕС [27].

Този мониторинг на *Eudravigilance* данните се урежда от законодателството на ЕС [21, 76]. Схемата на Фиг. 3 демонстрира 6-те основни дейности в процеса на откриване на сигнали и ролите и взаимодействия между националните компетентни органи (НКО), Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и ПРУ [32].

Фиг. 3. Схемата на процеса, демонстриращ шестте основни дейности (откриване на сигнал, валидиране на сигнал, потвърждение на сигнал, анализ на сигнала и приоритизиране, оценка на сигнала и препоръка) и индивидуалните роли и взаимодействия между националните компетентни органи (НКО), ЕМА и ПРУ [50].



Основните съществени съобщения, които се получават от управлението на сигналите е:

- В ЕС процесът на управление на сигнали води до препоръки за минимизиране на риска, направени само за 5 дни след потвърждаване на сигнала (с медиана от 5 месеца) и възможност за оценка чрез процедура за препращане за спешни сигнали, което може да доведе, когато са необходими, до временни мерки (напр. ограничаване на употребата).

- Навременното откриване на сигнала от спонтанния доклад от *EudraVigilance* е базираното на доказателства и използване на статистически алгоритми.
- Най-честият източник на сигнали за безопасност на лекарствата, оценени на ниво ЕС (с ~ 55% от сигналите, идентифицирани от *EudraVigilance*) остават данните за спонтанните доклади за НЛР.
- През първите 6 години началото на процеса на откриване и управление на сигнали в ЕС от мрежата на ЕС за централно и национално разрешени продукти, PRAC е прегледала над 26 000 потенциални сигнала, и е оценила като сигнали 453 от тях.
- Половината от всички сигнали, оценени от PRAC, доведоха до актуализиране на информацията за продукта, включително 17 след оценката чрез процедура за преразглеждане.
- Научно базираното откриване и управление на сигнали, въведено в Европейския съюз, осигурява стабилно наблюдение на лекарствата, пуснати на пазара и гарантира, че нови или променящи се проблеми с безопасността се откриват и оценяват бързо, а съветите за безопасна и ефективна употреба достигат до пациентите и здравните специалисти своевременно.

Откриването на сигнали на територията на ЕС е резултат от сътрудничество между ЕМА, НКО и ПРУ и се основава на ангажираността на пациентите и здравните специалисти при докладването на предполагаеми НЛР [50].

Сигналите могат да произлизат от няколко източника, като спонтанни съобщения, клинични изпитвания, епидемиологични изследвания и публикуваната литература. *EudraVigilance* съдържа информация за съмнения за НЛР, съобщени за лекарствени продукти, разрешени в ЕИП, и затова е ключов източник на сигнали за регулаторните органи. Доклади от НКО и пациенти могат да бъдат извлечени от *EudraVigilance* и се анализират след получаването им, като по този начин се предоставя ценна информация за реалната употреба на

лекарства. Когато бъдат събрани достатъчно доказателства за съществуването на нова потенциална причинно-следствена връзка (или нов аспект на известна асоциация), сигналът се валидира.

От ноември 2017 г. Притежателите на разрешения за употреба също са задължени да извършват откриване на сигнал за своите лекарствени продукти, като използват всякакви източници на данни, достъпни за тях (например корпоративна база данни за НЛР, научна литература), включително данни за *EudraVigilance*.

ПРУ трябва да уведомяват компетентните органи в държавите-членки, където продуктът е разрешен и за валидираните сигнали на ЕМА, които могат да бъдат квалифицирани като възникващи проблеми за безопасност, да извършват промени в безопасността когато е оправдано актуализирането на информацията за продукта. Валидираните сигнали също са представени в съответните раздели на PSUR [49].

Валидираните сигнали, които са потвърдени от регулаторен орган, преминават задълбочена оценка от PRAC, включително строга научна оценка на всички налични доказателства, включително евентуални допълнителни данни, поискани от ПРУ.

PRAC извършва препоръка и въз основа на резултата от оценката може да варира между следните действия:

- До Регулаторно действие (промяна на продуктовата информация, промяна на ПУР, процедура по пренасочване, спешни действия, свързани с безопасността).
- До Допълнителна комуникация със здравните специалисти (DHPC).
- Предоставяне на допълнителни данни като ПДБ, постмаркетингови проучвания за безопасността.
- Продължаване на рутинното наблюдение на лекарствената безопасност.

Препоръките на PRAC се публикуват на уебсайта на ЕМА в рамките на месец след съответното пленарно заседание. Когато се налага актуализация на

информацията за продукта, преводи на съответния текст на всички официални езици на ЕС, както и на норвежки и исландски, също се публикуват.

Чрез предоставянето на тази услуга се намалява дублирането на усилия от ПРУ, като се централизира и предоставят висококачествени преводи. По този начин се улеснява по-бързото актуализиране на актуализацията на информацията за продукта по идентичен начин в различните страни и се гарантира, че на пациентите в ЕС се предоставя ясна информация за техните лекарства [46].

3.4. Периодични доклади за актуализация на безопасността

Системата за лекарствена безопасност в ЕС изисква ПРУ да предоставят оценка на баланса полза-риск от техните лекарства на определени интервали.

Периодични доклади за актуализация на безопасността (ПДБ) представлява изчерпателен, кратък и критичен анализ на съотношението полза/риск на лекарствен продукт употребяван в клиничната практика, включително използването му при неоторизирани показания, както и в съответствие с информацията за продукта [49].

С цел да се повиши ефективността на използването на ресурси между компетентните органи в държавите-членки, оценката на ПДБ, съдържащи едно и също активно вещество или комбинация от активни вещества, беше синхронизирана чрез създаването на списъка на EURD. Това предоставя хармонизирана информация за времевия интервал за заключване на данните и честотата на подаване на ПДБ. За веществата от този списък, PRAC извършва единична и съвместна оценка на всички свързани ПДБ или т.нар. PSUSA, независимо от процедурата за разрешаване и държавата от ЕС, получила разрешение за отделните продукти. Подаването на тези доклади представлява засилен преглед на риска и ползите от лекарства в рамките на ЕИП, а оттам и в засилен мониторинг на безопасността и бързи промени в продуктовата информация в ЕС. Списъкът EURD също предоставя възможност за международно хармонизиране на подаването на ПДБ.

Освен това, за да опрости процеса на оценяване, ЕМА създаде „EU Repository“ за ПДБ и от юни 2016, ПРУ качват своите доклади само в това хранилище. Хранилището е единната централна защитена платформа за PSUR, доклади от оценка на PSUR, коментари и окончателни резултати, като по този начин се гарантира, че НКО, ЕМА, нейните комитети и ЕК имат навременен и сигурен достъп до всички съответни документи за наблюдение на безопасността на разрешените продукти в ЕС [73].

3.5. Предприемане на регулаторни действия

В рамките на своя мандат, PRAC може да препоръча различни регулаторни действия в резултат на оценката на въпроса за безопасността и въз основа на неотложността, сериозността и въздействието върху общественото здраве. Те имат за цел да предотвратят или сведат до минимум вредите от НЛР и да позволят безопасна и ефективна употреба на лекарствени продукти. Тези мерки за намаляване на риска имат за цел да предоставят информация на пациенти и практикуващи или да ограничат употребата на лекарството.

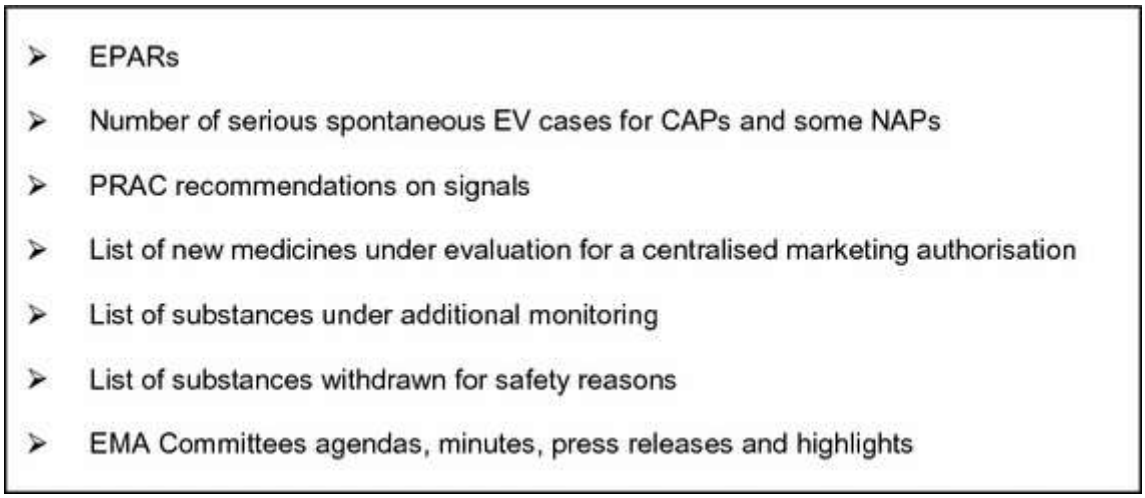
Например, PRAC може да препоръча актуализация на информацията за продукта (напр. За включване на конкретен НЛР, да се изисква извършване на тест за мониторинг на пациента или да се въведе ново предупреждение или противопоказание) с цел повишаване на информираността за специфични НЛР. Като алтернатива, PRAC може да препоръча други рутинни мерки за намаляване на риска (например контрол на броя на дозовите единици, промяна на начина на отпускане на лекарството или ограничаване на неговото приложение в болници или от конкретни здравни специалисти), когато се счита, че ограничаването на достъпа до лекарството ще минимизира на появата на НЛР. Освен това PRAC може да препоръча конкретни комуникационни мерки, например DHPC или други допълнителни дейности за минимизиране на риска [42, 74] като създаването на образователна програма за HCP / пациенти или на програма за профилактика на бременност, когато например продуктът показва потенциален тератогенен ефект и е от съществено значение да се сведе до

минимум появата на бременност по време на експозиция. В най-сериозните случаи, когато балансът полза / риск за дадено лекарство се превърне в отрицателен и се прецени, че предупрежденията и ограниченията не са достатъчни, PRAC може да препоръча спиране или отмяна на разрешението за употреба, което води до оттегляне на продукта от Пазарът.

4. Прозрачност, участие, комуникация и международно сътрудничество

През последните години се наблюдава безпрецедентно повишаване на нивото на прозрачност на системата за лекарствената безопасност в ЕС. Чрез уебсайта на EMA, обществеността вече има достъп до много обширна информация за наблюдение на лекарствената безопасност в ЕС (вж. Фиг. 4).

Фиг. 4. Част от информацията за лекарствената безопасност на Европейския съюз, публикувана на уебсайта на EMA. Оценъчни доклади и продуктовата информация на централно разрешени продукти, Европейски доклад за обществена оценка на EPAR, EV EudraVigilance, НПД, - национално разрешени продукти, PRAC - Комитет за оценка на риска от фармаковижиланс



Резюмета на ПУР за всеки новоразрешен по централизирана процедура, продукт се публикуват заедно с другите документи от Европейския обществен

доклад за оценка на това лекарство. Всеки път, когато ПУР на лекарството включва допълнителни мерки за намаляване на риска за предотвратяване на лекарствени грешки, има съобщение на всички официални езици на ЕС като част от Европейския доклад за обществена оценка, както и се публикува на специализирана уеб страница на EMA [45], за да се повиши осведомеността сред здравните специалисти и пациенти.

По подобен начин протоколите и резюметата на окончателните доклади за изследвания на наложени PASS са публикувани в регистъра на проучванията на ЕС след разрешение. Засиленото участие на гражданското общество в работата на научните комитети, като представители на пациенти, както и на здравни специалисти, са членове на PRAC, Комитета по педиатрия, Комитета по лекарствата- сираци подкрепят Системата на ЕС за лекарствената безопасност.

Освен това, с насърчаването на докладването на пациентите за съмнения за НЛР и публикуването на списъка с лекарства под допълнителен мониторинг, пациентите получават повече възможности, тъй като им се предоставя допълнителна възможност да бъдат ангажирани и да допринесат за безопасността на лекарствата [43].

Успоредно с това, EMA също се стреми да засили своите комуникационни канали. Например ПРУ получават предварително уведомяване за сигнали за безопасност, за да ги предупреждават за бърза и всеобхватна подкрепа на оценката на процеса. Засегнатите ПРУ получават и предварителния доклад за оценка на данните, които PRAC са предоставили в материалите на оценката на сигналите и когато се предлага актуализация на информацията за продукта, като по този начин на ПРУ се предоставя възможност да коментират и да допринесат за окончателната формулировка. В случай на повторно преразглеждане, когато се препоръчва DHPC или ако се предприемат големи регулаторни действия (напр. Спиране, отнемане на разрешението за употреба, ограничаване на индикацията) в резултат на оценката на проблем с безопасността, в допълнение към обичайните инструменти за комуникация с напр. с Притежатели на

разрешение за употреба и с медицинските специалисти, ЕМА също публикува съобщение за пресата, за да осигури публичност на съобщението.

За активните вещества, съдържащи се в лекарствени продукти, разрешени в повече от една държава-членка, ЕМА е отговорен за координирането на съобщенията за безопасност между НКО. Това гарантира, че се предоставя едновременно на пациентите и здравните специалисти в целия ЕС хармонизирано и последователно съобщение.

5. Система за управление на качеството

За да изпълнят изискването на законодателството, ПРУ, НКО и ЕМА трябва да разработят, въведат и използват ефективни системи за качество.

Какви са изискванията на ***Системата за качество***: да се създадат структури и процеси (планиране на качеството), да се изпълняват задачите и отговорностите в съответствие с изискванията за качество (спазване на качеството), мониторинг и оценка на ефективността на структурите и процесите (контрол и осигуряване на качеството) и корекцията и подобряването, когато е необходимо (подобряване на качеството) [59]. Общите цели за качество на системата за лекарствената безопасност са (1) да отговарят на задачите и задълженията, установени в законодателството, (2) да предотвратяват НЛР и (3) да насърчават безопасната и ефективна употреба на лекарствени продукти, като по този начин допринасят за общественото здраве.

За всички разрешени лекарствени продукти, ПРУ трябва да поддържат описание на своята система за лекарствената безопасност в основния файл на системата за фармаковижиланс (PSMF), която включва информация, свързана с лицата (напр. Квалифицирано лице, отговорно за наблюдение на лекарствената безопасност в ЕС), както и на въведените процедури на място, за да се гарантира безопасността на лекарствата. Копие от основния файл на системата за лекарствена безопасност може да бъде поискано по всяко време и обикновено се изисква по време на инспекции по лекарствена безопасност.

ЕМА и държавите-членки трябва да си сътрудничат и да увеличат максимално своите ресурси за непрекъснато разработване на системи за лекарствена безопасност, способни да постигнат високи стандарти за защита на общественото здраве.

6. Мониторинг на системата за лекарствена безопасност на Европейския съюз

Мониторингът на системата за лекарствена безопасност в ЕС е от ключово значение за подобряване на минимизирането на риска на конкретни продукти. Измерването на въздействието на дейностите по лекарствена безопасност включва измерване на ефективността на специфичните мерки за минимизиране на риска, както и на спазването от ПРУ на задълженията им за лекарствена безопасност чрез одити и проверки на системите за лекарствена безопасност

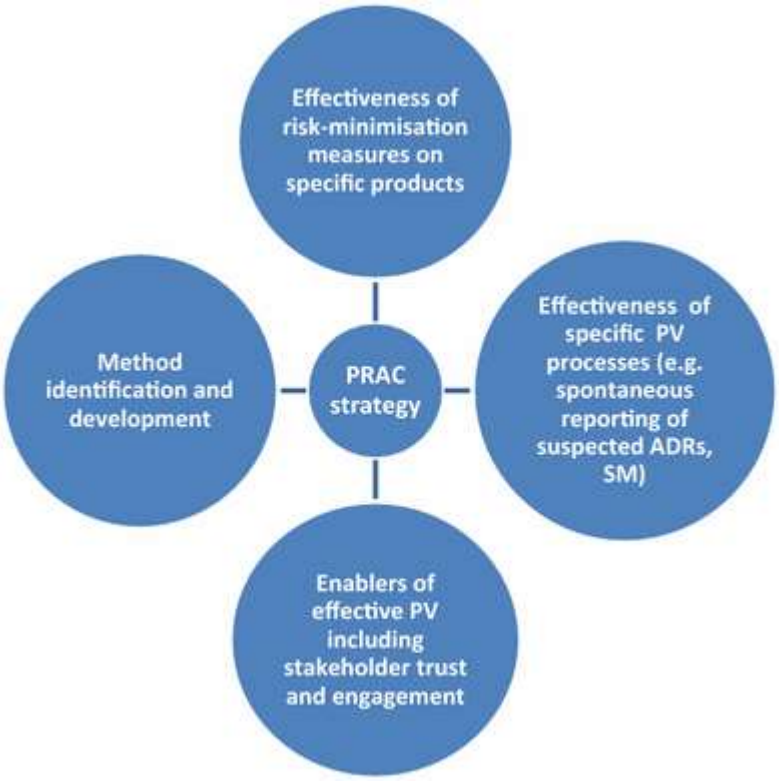
Оценката на мерките за минимизиране на риска е съществен аспект на непрекъснатото наблюдение на лекарствената безопасност, както по отношение на тяхното реално прилагане, така и по отношение на тяхната ефективност за постигане на желания резултат, например намалява се тежестта на НЛР и се защитава общественото здраве [69].

Тези оценки могат да се извършат по различни начини. Например PRAC може да поиска ПРУ да инициират PASS за получаване на допълнителна информация за безопасността на лекарството, за идентифициране или количествено определяне на опасност за безопасността, но и за измерване на ефективността на мярката за намаляване на риска. Измервайки по този начин на дейностите по наблюдение на лекарствената безопасност, регулаторните органи могат да определят кои дейности са успешни и да идентифицират стимули и бариери за генериране на положителни въздействия, които допринасят за развитието на проактивна система за лекарствена безопасност в ЕС [46].

За постигането на тази цел през 2016 г. PRAC прие стратегия46, която надгражда съществуващите дейности в държавите-членки и ЕМА и разчита на

съвместен подход със заинтересованите страни. Тази стратегия се фокусира върху четири области (Фиг. 5) и се допълва от специфични дейности и резултати за следващите години [4].

Фиг. 5. Области на стратегията за оценка на риска от лекарствената безопасност (PRAC) за измерване на въздействието на дейностите по лекарствената безопасност, *Нежелана* реакция на *ADR*, лекарствената безопасност - *PV*, управление на откритите сигнали за безопастност.. [41]



Одитът и инспекциите на системите за лекарствената безопасност се провеждат както рутинно, така и когато има съмнение, че изискванията за системата за фармакологична бдителност не са изпълнени . Националните компетентни органи имат юридическата отговорност на надзорни органи за спазването от ПРУ на лекарствената безопасност и за целта извършват проверки на техните системи за лекарствената безопасност

ЕМА играе координираща роля, като предоставя подкрепа за хармонизация и насоки на равнище ЕС. Това гарантира последователност в

подхода за проследяване на фармаковижиланс в целия ЕС и улеснява последващото предприемане на съгласувани действия.

7. Изграждане на капацитет и бъдещи приоритети

Регламент за изпълнение на Комисията (ЕС) 2022 г./20 за определяне на правила за прилагането на Регламент (ЕС) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на установяването на правила и процедури за сътрудничеството на държавите-членки при оценяването на безопасността на клиничните изпитвания стана приложим от 25 януари 2022 г [76].

С Регламент (ЕС) № 536/2014 се установява правната рамка за провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба в ЕС, за да се гарантира, че правата на субектите („участниците“) и тяхната безопасност и благосъстояние са защитени, както и че генерираните данни са надеждни и устойчиви [77]. По-специално, въпреки че цялостната отговорност за гарантиране на безопасността на участниците се носи от спонсора на клиничното изпитване, тя се подсилва допълнително от надзора от страна на държавите-членки, включително чрез сътрудничеството им при оценяването на безопасността на изпитваните лекарствени продукти.

Съгласно Централизирана електронна база данни (CTR) спонсорите на клиничните изпитвания трябва да докладват по електронен път цялата съответна информация относно предполагаеми неочаквани сериозни нежелани реакции в клинични изпитвания, проведени в поне една държава-членка, и да подават годишен доклад за безопасността на всеки изпитван лекарствен продукт, използван в клинично изпитване, на които те са спонсори [77].

Информацията, докладвана от спонсорите в съответствие с членове 42 и 43 от CTR, се препраща от ЕМА на съответните държави-членки, които си сътрудничат при оценката на нейното съдържание.

Сега приложимият регламент за изпълнение определя рамката за сътрудничество на държавите-членки при оценката на информацията и докладите, като по-специално определя правила за разпределяне на работното

натоварване между оценяващите безопасността държави-членки и докладващите държави-членки.

Осигуряването на координиран подход към оценката на безопасността се осъществява чрез решението, че една държава-членка, извършваща оценка на безопасността, следва, когато е възможно, да оценява безопасността на всички изпитвани лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество, независимо от фармацевтичната форма, силата или изследваното показание и независимо дали се използва в няколко клинични изпитвания, управлявани от един и същ или различни спонсори.

Регламент за изпълнение (ЕС) 2022/20 се прилага за всички активни вещества, които се използват в изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания, разрешени в поне две държави-членки. Моно национални активни вещества, активни вещества в изпитвани лекарствени продукти, използвани като референтни продукти (включително като плацебо), и активни вещества, използвани в помощни лекарствени продукти, са изключени от неговия обхват [78].

CTR въвежда единен регулаторен режим, който ще се прилага в целия ЕС, с цел възстановяване на конкурентоспособността на ЕС в областта на научните изследвания и иновациите, гарантиране, че данните от клиничните изпитвания са надеждни и стабилни, и поддържане на високи стандарти за безопасност на пациентите.

Важна област е изграждането на капацитет, като начин да се гарантира, че системата за фармакологична бдителност в ЕС функционира оптимално, непрекъснато се усъвършенства и винаги може да разчита на най-добрите методологии за опазване на общественото здраве. В допълнение към измерването на въздействието на дейностите по фармакологична бдителност, изграждането на капацитет е под формата на разработване на основани на доказателства методологии, например на проекта IMI PROTECT 75който се постига за подобряване на ранното и проактивно откриване на сигнали от различни източници на данни, подобряване на събирането на данни от

потребителите, разработване на методологична рамка за фармакоепидемиологични проучвания и дава възможност за интегриране и представяне на данни за ползите и рисковете. [457],

Друг съществен аспект е представен чрез предлагане на непрекъснато обучение на партньорите и заинтересованите страни по лекарствена безопасност. Това се постига чрез незабавно предоставяне на информация за срещи, събития и обществени консултации на уебсайта на EMA [28, 29], както и чрез дейността на Центъра за обучение на ЕС, чиято мисия е да гарантира, че добрите научни и регулаторни практики са разпространение в мрежата на ЕС, заедно с хармонизирани стандарти за обучение.

През 2014 г. беше създаден Съвместно действие на Европейската комисия за укрепване на сътрудничеството за оперативна лекарствена безопасност в Европа (SCOPE) [80] за насърчаване на най-добри практики чрез разработване на насоки и обучение по ключови аспекти на наблюдение на лекарствената безопасност, заедно с инструменти и шаблони за подкрепа на добри практики и програма за обмен на оценители. Освен това, изграждането на капацитет се постига чрез осигуряване на достъп до данни, информация и знания и поддържане на мрежи, включително мрежи за високи постижения, като ENCePP, насочени към улесняване на провеждането на многоцентрови независими проучвания за безопасността и баланса на ползите и рисковете от лекарства [23].

В бъдеще системата за лекарствената безопасност в ЕС се съсредоточава върху по-нататъшното засилване на участието на пациентите и увеличаване на капацитета на ЕС за доказателства в реалния свят чрез използване на нови технологии при използване на инструменти, предлагане на здравна информация чрез eHealth или чрез мобилното mHealth, за събиране на съвкупни данни на ниво пациент. Това, съчетано с разработването и внедряването на нови научни методи и по-нататъшното опростяване на процесите, ще осигури на системата на ЕС по-рационализирани подходи за наблюдение на безопасността на лекарствените продукти и адресиране до специфични области на интерес, като например

грешки в лекарствената употреба, употреба извън етикета или използване в специални популации.

Развитието на системата за лекарствената безопасност в ЕС през последните 10 години и особено след 2012 г. претърпя бурно развитие, изглежда все още сложна и трябва да се полага усилие от страна на ангажираните в системата участници да информират обществеността за основните аспекти, като работят заедно за постигане на целта за безопасна и ефективна употреба на лекарствата в полза на общественото здраве [5].

ГЛАВА ВТОРА.
ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на настоящия дисертационен труд е да се анализират нагласите за докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции предимно от лекарите в постмаркетинговия период, т.е. след като лекарственият продукт е получил Разрешение за употреба и се използва от населението.

За постигане на така набелязаната цел в научната разработка са предвидени за решаване следните **задачи:**

1. Да се осъществи литературен преглед на научни публикации и специализирана нормативна база данни за Лекарствена безопасност в България и в отделните държави-членки на ЕС.
2. Да се проучат и систематизират различните аспекти и предизвикателства за участието на медицинските специалисти в проследяването на Лекарствената безопасност.
3. Да се анализират регулаторните измерения и нагласата на лекарите и другите медицински специалисти за участие в проследяването на Лекарствената безопасност и инструменти, които биха подобрили съобщаването на НЛР.
4. Да се разработят специални информационни материали за лекарите, които да повишат тяхната информираност за качеството, ефикасността на докладите за НЛР за лекарствените продукти.

За постигане на така набелязаната цел на научното проучване бяха приложени следните научни методи на анализ: документален метод, социологичен метод, математико-статистически анализ, графичен анализ.

Основните **материали**, използвани за постигане на целта и задачите на дисертационния труд са анкетни карти за всяко едно от проведените анкетни проучвания съгласно Приложение 1.

Първото проучване - Проведено е доброволно, анонимно проучване сред лекари и медицински сестри, работещи в лечебно заведение в гр. София, за да се получи информация, дали докладват наблюдаваните НЛР, как лекуват вече получени НЛР, откъде получават обективна информация за лекарствените продукти, полагат ли достатъчно усилия да предотвратят появата на НЛР. Получават ли и от кого решенията на PRAC и DHPC.

Имат ли разписани процедури в тяхната болници за НЛР. Проучването е проведено в периода 14 - 17 септември 2020 г.

Всички лекари и медицински сестри, които бяха поканени за участие в анкетата, приеха да отговорят на въпросите.

Критерии за подбор: В него бяха включени лекари от различни специалности и медицински сестри, работещи в спешното отделение.

Изпратени бяха въпросници за попълване до 50 лекари и 18 медицински сестри, като впоследствие 2 (%) от лекарите отказаха да участват в проучването. Всички медицински сестри се съгласиха да участват.

Брой на участниците: Общо 48 лекари и 18 медицински сестри участваха в проучването.

Процедура на анкетиране: Създаване на протоколи и стандартни въпросници за попълване, един за лекари и друг за медицински сестри.

Лекарите бяха интервюирани с помощта на структуриран въпросник, който включваше демографски променливи (възраст, пол, медицинска специалност) и зададени тринадесет въпроса за целите на проучването. Последните три въпроса бяха общи въпроси относно тяхната информираност за лекарствената безопасност.

Първите четири въпроса бяха свързани с конкретен интерес: докладване, управление и преглед на НЛР, наблюдавани в цялата болница, преглед на НЛР, наблюдавани в медицинското им отделение, информация за сигналите, генерирани от нови предупреждения, получени от DHPC или публикувани от регулаторните агенции или публикувани в медицинските списания. За оценка на мненията на лекарите се използва скала на Ликерт (0-10 точки).

Въпросникът, предназначен за медицинските сестри, е разработен въз основа на знания, нагласи и практики за доклади, съобщения за НЛР и се основава на съществуващ инструмент, насочен към общопрактикуващите лекари . Състои се от три раздела и раздел със социално демографски и професионални данни.

Въпросникът се състои от 11 въпроса с много възможности за избор и измерва теоретичните познания за лекарствената безопасност като цяло и докладването на предполагаеми НЛР. Например за теоретичните знания са: „дефиницията на СЗО за НЛР“, „целите на лекарствена безопасност“, „ограниченията на проучванията върху лекарствата преди пускането на пазара“. Всеки елемент се състои от изявление или въпрос с три възможни опции за отговор, от които само един е верен („0 - грешен отговор“; „1 - правилен отговор“). Точните отговори се обобщават и се преобразуват в 11 точки.

Разделът за нагласите във въпросника цели измерване на отношението към недостатъчно докладване на заподозрени НЛР. Елементите се оценяват по 5-степенна скала на Ликерт, вариращa от „1-категорично несъгласен“ до „5-категорично съгласен“ Пример за позиция е: „Докладването за НЛР е бюрократичен процес“, „Нямам време да докладвам за НЛР по време на работата си“, „докладът за НЛР е задължение на лекаря“. По-ниските резултати показват по-положително отношение към отчитането на НЛР.

Разделът за знания и начин на докладване от въпросника цели измерване на уменията и нагласите за докладване. Например: „Знам къде да намеря формуляра за докладване на НЛР“, „Знам как да го попълня и изпратя“, „Имам случай на докладвана НЛР през последната година“. Всеки елемент е разделен с два възможни отговора: „0-не“ или „1-да“.

Второто проучване – проведено е само сред лекари от цяла България.

Със съдействие на БЛС беше изпратен до 650 лекари от цялата страна разработен въпросник, състоящ се от 20 въпроса с няколко раздела:

обща информация, докладване на нежелани реакции – обща информация, мотивация за докладване на нежелани реакции, необходимост от напомняне и

начини, как получават нова информация за рисковете на лекарствените продукти, какво обучени имат и имат ли необходимост от допълнително обучение, как избягват нежелани реакции, когато вземат решение за предписване на лечение, чувстват ли вина, ако определена нежелана реакция е могла да бъде предотвратена, източници за справка за лекарствените продукти и какви са техните предложения за подобряване на проследяването на лекарствената безопасност.

За постигане на така набелязаната цел на научното проучване бяха приложени следните **научни методи** на анализ: документален метод, социологичен метод, математико-статистически анализ, графичен анализ.

- ***Документален метод*** – преглед и систематизиране на резултатите, получени от анкетните карти, нормативните актове и други литературни източници за България и Европейския съюз – обзорни статии, доклади на международни организации, водещи експерти и компетентни органи, вътрешни анализи на различни фармацевтични компании и други – с цел идентифициране на конкретни предизвикателства, поставени пред проследяването на лекарствената безопасност.

  Подборът и проучването на научните публикации са извършени чрез определени ключови думи и търсене в научните бази данни PubMed, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect за период от повече от 20 години (1993 – 2022). Използвани са по единадесет ключови думи на английски (drug product, pharmacovigilance, adverse drug reaction, physician, medical specialist, spontaneous reporting, drug information, pharmaceutical legislation, riskminimization measure, benefit/risk ratio, rationale drug use) и български (лекарствен продукт, лекарствена безопасност, нежелана лекарствена реакция, лекар, медицински специалист, спонтанно съобщаване, лекарствена информация, риск-минимизиращо средство, съотношение полза/риск, рационална лекарствена употреба) езици. С

тяхна помощ се подбраха 88 научни публикации. Те бяха селектирани, прегледани и включени в Литературния обзор на дисертационния труд.

- ***Социологичен метод*** - Две преки индивидуални анкети следва да бъдат огранизирани сред медицински специалинсти за познания относно НЛР . Анкетната карта е разпространена по и-мейл като отговорите са получени по същия път, съгласно Приложение 1. При необходимост от допълнителни уточнения, същите отново са изискани и получени по електронен път.
- ***Статистически методи,*** използвани при обработката и представянето на резултатите от проучванията:
  - Статистически анализ: За дескриптивния анализ непрекъснатите променливи са описани от средното, стандартното отклонение (SD), медианата и обхвата.
  - Категорийните променливи са описани с проценти и статистическите разлики бяха оценени от χ 2 теста. Значимостта беше определена на ниво 0,05 (двукратно).
  - Статистическият анализ е извършен с помощта на статистическия пакет SPSS версия 14.0.
- ***Общи изследователски методи.***

ГЛАВА ТРЕТА. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Анализ на резултатите от социологичното проучване сред лекари

Статистически анализ: За дескриптивния анализ непрекъснатите променливи са описани от средното, стандартното отклонение (SD), медианата и обхвата. Категорийните променливи са описани с проценти и статистическите разлики бяха оценени от χ 2 теста. Значимостта беше определена на ниво 0, 05 (двукратно).

Демографски данни за участниците в проучването: Демографските данни на участниците в проучването са категоризирани въз основа на разпределение по пол, възрастово разпределение и професионален статус. Средната възраст на участниците в проучването е 46 години. От 48 от анкетираните (n = 48, 100%) са магистър по медицина, практикуващи обща медицина (GP), следвани от специалисти по неврология, работещи в болнично отделение -18,33%, 15% от кардиолози и 4,17% от лекари-ендокринолози.

Табл. 1. Разпределение по пол на распондентите (n = 48)

Пол	**Честота**
Мъжки пол	41.50%
Женски пол	58.50%

Табл. 2. Разпределение по възраст на распондентите (n = 48)

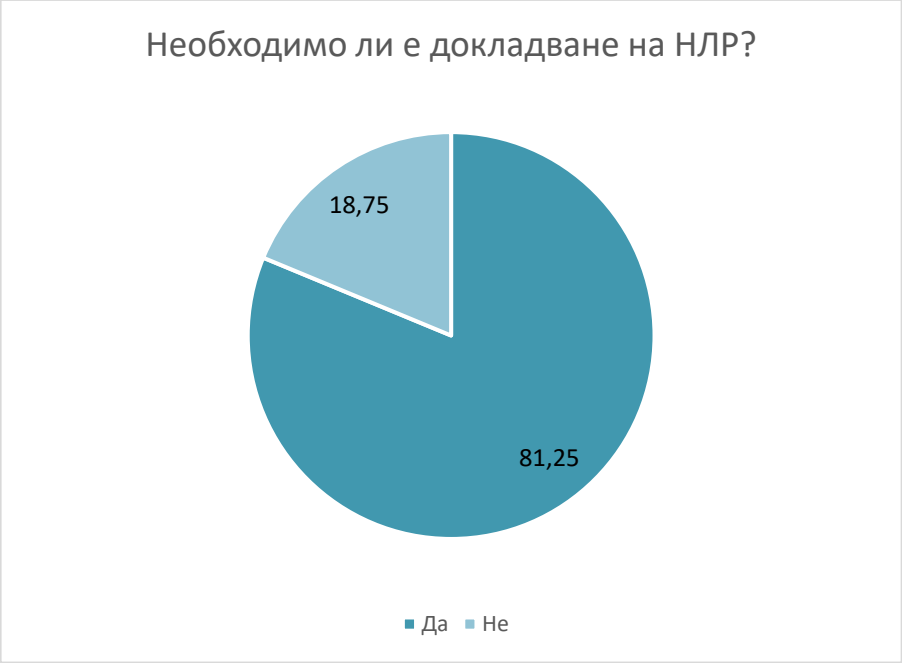
Възраст (в години)	**Честота**
31 – 40 години	20.75 %
41 – 50 години	41.50 %
51 – 60 години	37.75 %

Табл. 3. Разпределение по медицинска специалност на респондентите (n = 48)

Медицинска специалност	**Честота**
Обща медицина	62,5 %
Неврология	18,33 %
Кардиология	15, 00 %
Ендокринология	4,17 %

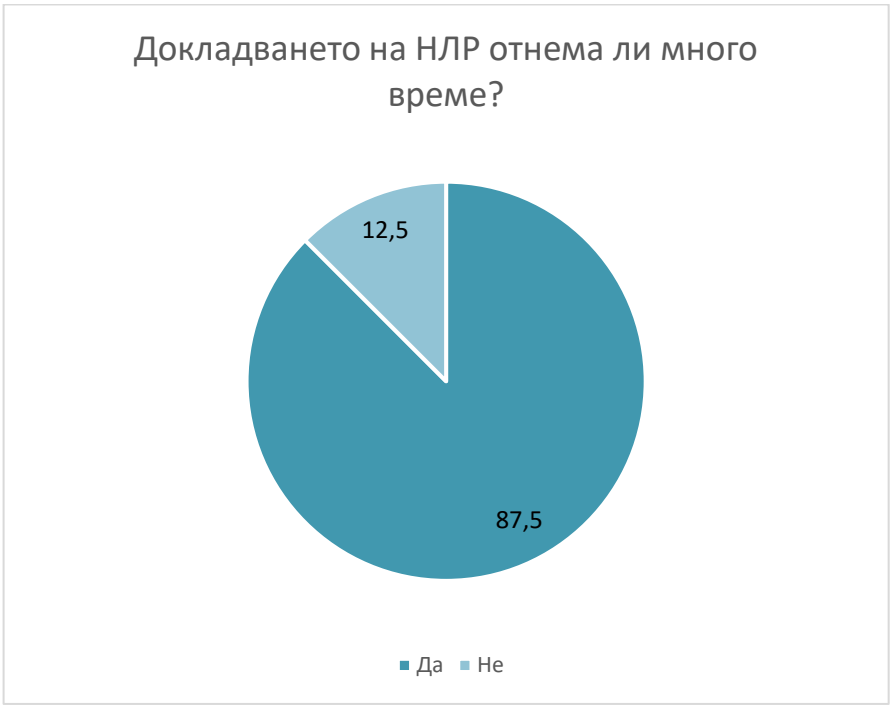
Мненията и осведомеността на лекарите по отношение на лекарствената безопасност и НЛР бяха проучени чрез анкетно проучване, резултатите от което са представени в следващите фигури.

Фиг. 6. Необходимо ли е докладване на НЛР?



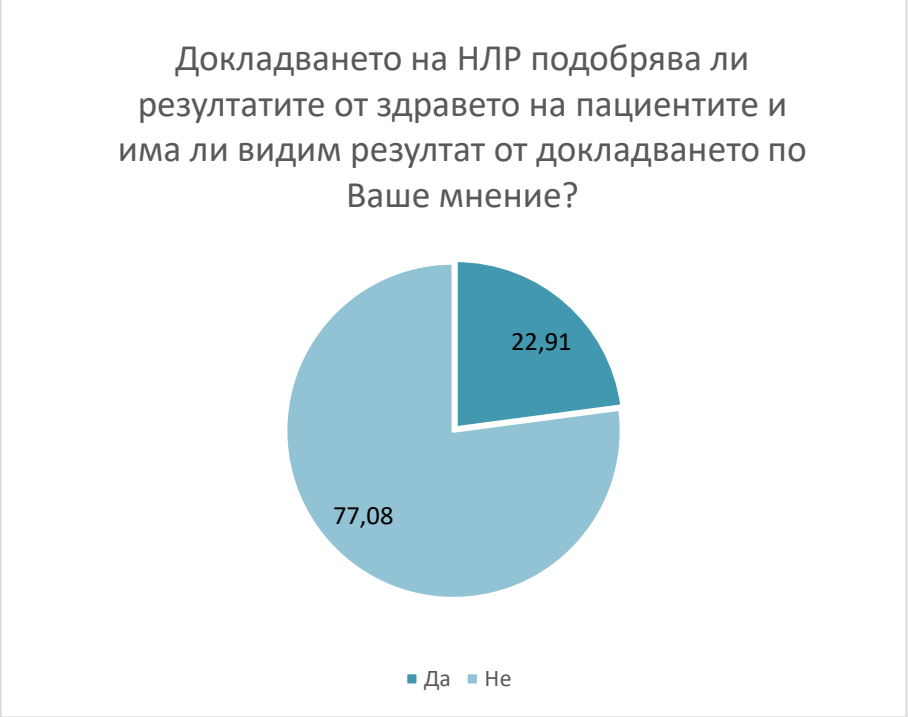
Според 39 (81.25%) от анкетираните лекари трябва да се докладват само сериозните нежелани реакции. Всички те са на мнение, че несериозни нежелани реакции не трябва да се съобщават. 19 от лекарите (18.75%) не смятат, че НЛР трябва да се докладват изобщо, защото те вече са известни и от техните доклади нищо не зависи.

Фиг. 7. Докладването на НЛР отнема ли много време?



Докладването на НЛР е ангажимент, който отнема твърде много време за 42 от анкетираните (87.5%), особено когато се налага да дават допълнителна информация за НЛР, а времето не е проблем при 8 от лекарите (12.5%).

Фиг. 8. Докладването на НЛР подобрява ли резултатите от здравето на пациентите и има ли видим резултат от докладването по Ваше мнение?



Въпросът има за цел да се получи информация за мнението на здравните специалисти, относно ползите от докладването на НЛР, какво е тяхното наблюдение при пациентите им. Само 8 категорично положителни отговори са получени, без да е изразено някакво мнение и обосновка.

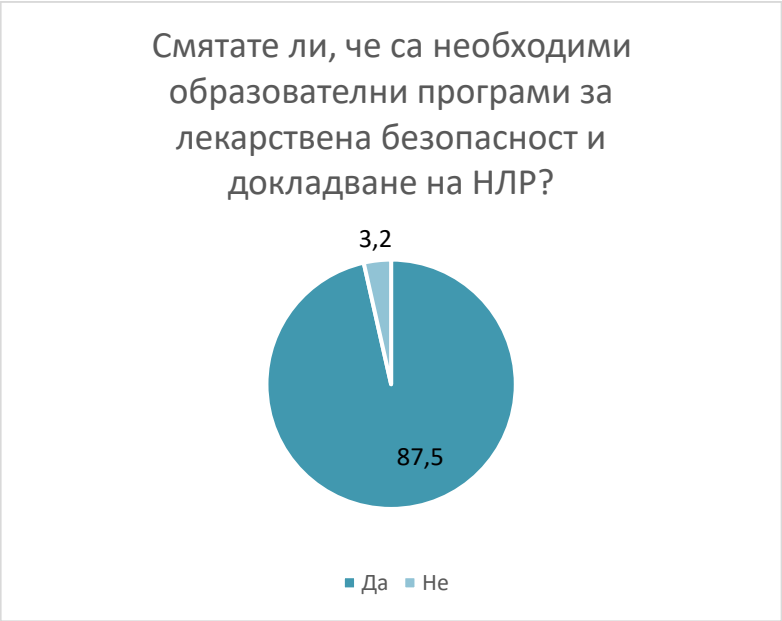
При 40 от анкетираните (77.08%), негативния отговор е придружен с изразено мнение като «Не разбирам как моето докладване ще подобри здравето на пациентите», «Не виждам как доклада може да повлияе на състоянието на пациента» или «Докладването на НЛР не променя безопасността на самия лекарствен продукт».

Фиг. 9. Смятате ли, че докладването на НЛР е Ваше задължение?



31 (62.5%) са положително отговорилите, като останалите 17 (37.5%) анкетирани участника не смятат, че това е тяхно задължение. Показателен е високият процент медицински работници, които не са наясно със ЗЛПХМ, който задължава всички медицински специалисти да съобщават за НЛР.

Фиг. 10. Смятате ли, че са необходими образователни програми за лекарствена безопасност и докладване на НЛР?



Много лекари признаха, че причината за недокладването на НЛР е свързана с липсата на образование и обучение. 40 (83.33%) категорично отговарят, че такива програми са необходими, а 8 от анкетираните (16.66%) смятат, че са ненужни.

Фиг. 11. Смятате ли, че докладването на НЛР трябва да стане задължително?



На този въпрос с «да» са отговорили 29 (60.41%), отрицателни отговори са дали 19 от анкетираните (39.58%.)

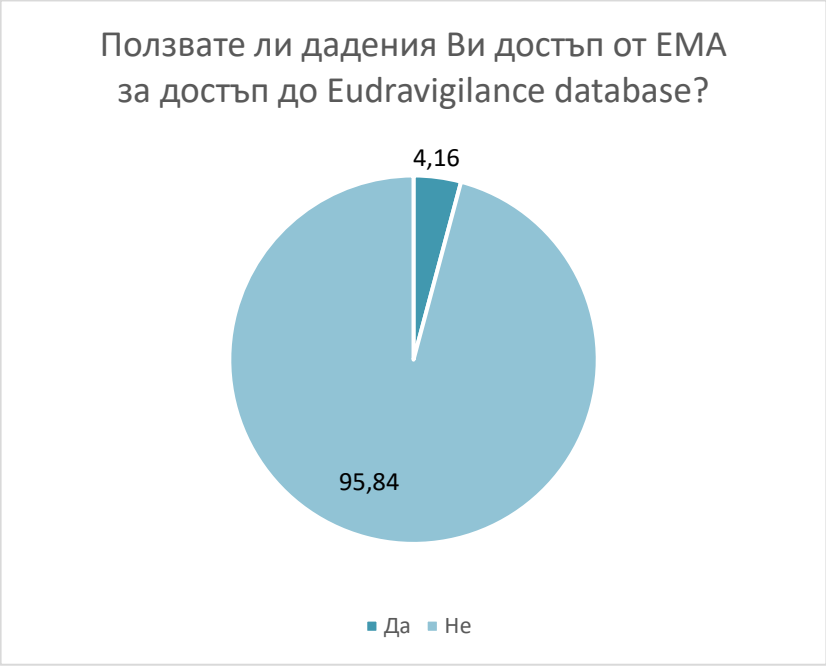
Фиг. 12. Мерки при получаване на писма с „Пряка комуникация“



Лекарите, които вземат адекватни мерки при получаване на такива писма са 30 (62.5%). Интерес представляват отговорите «не», тъй като една част обясняват незвемането от внимание на тези писма с липса на време – 6; смятат, че те са поредния рекламен материал и не го четат – 7 или го оставят за по-късно и после забравят за него.

Следващият въпрос № от Анкета 1 съгласно Приложение е свързана с базата данни за НЛР и до колко медицинските специалисти имат информация за нея и дали я ползват. Резултатите са посочени на Фиг.13.

Фиг. 13. Ползвате ли ЕМА за достъп до Eudravigilance database?



46 (95.83%) от анкетираните не знаят, че съществува такава ЕС база „Eudravigilance database“ и само двама от респондентите (4.16%) са наясно с даденият им достъп до нея и понякога правят справки по различни поводи.

2. Анализ на резултатите от социологичното проучване сред медицинските сестри съгласно Първо анкетно проучване, Приложение 2

Статистически анализ: За дескриптивния анализ непрекъснатите променливи са описани от средното, стандартното отклонение (SD), медианата и обхвата. Категорийните променливи са описани с проценти и статистическите разлики бяха оценени от χ 2 теста. Значимостта беше определена на ниво 0,05 (двукратно). Статистическият анализ е извършен с помощта на статистическия пакет SPSS версия 14.0.

Демографски данни за участниците в проучването: Демографските данни на участниците в проучването са категоризирани въз основа на разпределение по пол, възрастово разпределение и години професионален опит.

Целта на изследването при медицинските сестри беше фокусирана върху познанията им на значението на „докладване за НЛР“. Докладването за НЛР е последователен процес, при който докладващия разпознава възможна НЛР, намира и попълва формуляра за докладване и го изпраща към системата за лекарствена безопасност или към ПРУ.

Данните от Анкета 1, Приложение 2, получени от проучването, показват в периода 2019-2020 г., че медицинските сестри декларират, че са „съобщили за съмнения за НЛР“, когато просто го „докладват“ устно на лекаря, на старшата медицинска сестра или в я записват в клиничните листове на пациента.

Всички анкетирани медицински сестри са от женски пол. Разпределението по възрастови групи е както следва: Табл.5

от 22 до 32 години – 4 бр.;

от 33 до 43 години – 9 и от

44 до 54 години – 5 участника.

Разпределението по години трудов стаж показва следното: от 1 до 2 години броят на анкетираните е 4; от 3 до 10 години – 6; от 11 до 20 години – 5 и над 20 години – 3.

Всички анкетирани медицински сестри работят в спешното отделение на столична болница.

Табл. 4. Разпределение по пол на респондентите (n = 18)

Пол	**Честота**
Мъжки пол	0%
Женски пол	100%

Табл. 5. Разпределение по възраст на респондентите (n = 18)

Възраст (в години)	**Честота**
22 –32 години	22.22 %
33 – 43 години	50.00 %
44 – 54 години	27.78%

Табл. 6. Разпределение по брой години трудов стаж на респондентите (n = 18)

Години трудво стаж	**Честота**
От 1 до 2 години	16,67 %
От 3 до 10 години	44,44 %
От 11 до 20 години	27, 78 %
Над 20 години	11,11 %

Фиг. 14. Знаете ли какво е определението за НЛР според СЗО?



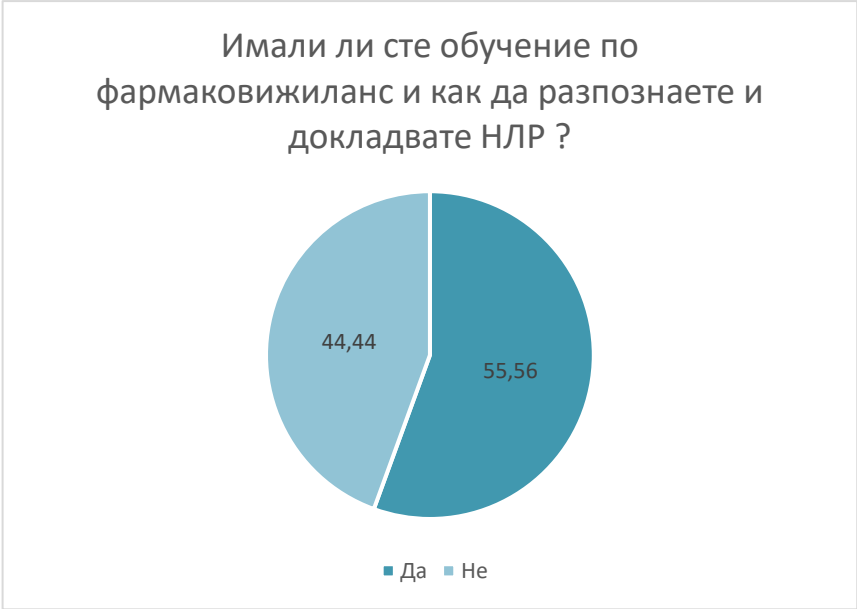
Само две от анкетираните медицински сестри (11.11%) дадоха определение за нежелана реакция, което се доближава до това, дадено от СЗО. Останалите 16 (88.89%) не можаха да дадат никакво определение.

Фиг. 15. Знаете ли какво е и с какво се занимава фармаковижиланса?



Отговорилите с „да“ са само 3 от анкетираните (16.67%), останалите 15 медицински сестри (83.33%) нямат представа от понятието фармаковижиланс и каква е неговата същност.

Фиг. 16. Имали ли сте обучение по фармаковижиланс и как да разпознавате и докладвате НЛР?



По-голямата част – 10 от анкетираните (55.56%) са имали обучение, свързано с докладването на нежелани реакции. Останалите 8 (44.44%)не са посещавали такива обучения.

Фиг. 17. Смятате ли, че трябва да докладвате НЛР?



Десет от медицинските сестри (55.56%) са на мнение, че трябва да докладват НЛР. При останалите 8 (44.44%), отговорите са отрицателни.

Фиг. 18. Съобщавате ли за НЛР и как?



Медицинските сестри имат специфично тълкуване за докладване на НЛР и дават, доста интересна картина, при анализирането на техните отговори. 5 медицински сестри смятат, че са „съобщили за съмнения за НЛР“, когато просто го „докладват“ на лекаря, на старшата медицинска сестра или когато просто я записват в клиничните листове на пациента - 3. Липсата на време за докладване на НЛР е отговорът при 6 от анкетираните, а 4 считат за ненужно да докладват.

Фиг. 19. Знаете ли къде да намерите формуляр за докладване на НЛР?



С „не“ са отговорили 11 от анкетираните (61.11%); 7 са дали отговор „да“ (38.89%).

Фиг. 20. Знаете ли как да попълните формуляра за НЛР?



Отговорите на този въпрос корелират с тези на предишния: само 3 могат да попълнят формуляра (16.67%), а останалите 15 (83.33%) не могат да се справят с попълването.

Фиг. 21. Имате ли тази година докладвана НЛР?



От всички анкетирани медицински сестри само една (5.56%) има доклад за НЛР, а останалите 17 (94.44%) - не.

Анализ на получените доклади в ИАЛ

Направен беше анализ на получените доклади в ИАЛ [1] от медицински специалисти за последните 4 години и данните от получените доклади за нежелани реакции в три други Европейски агенции по лекрствата – Чехия, Полша и Ирландия.

Табл. 7. Докладвани нежелани реакции от медицински специалисти в Чехия, Полша и Ирландия5.

Година/ държава	**Чехия**	**Полша**	**Ирландия**
2016	1 822	5 933	2 810
2017	2 058	9 149	4 402
2018	2 027	12 560	10 398
2019	1 736	4 171	9 253

По данни на ИАЛ за три поредни години се наблюдава тенденция към увеличаване на докладите за НЛР. По-голямата част от получените доклади са били направени от медицински специалисти (лекари, фармацевти, медицински сестри, зъболекари) директно или посредством притежатели на разрешително за употреба (ПРУ), като това се забелязва в последната 2018 г., през 2019 г. са се увеличили докладите, постъпили и от пациентите [1].

2016 г. – 187 (23%)

2017 г. – 745 (62%)

2018 г. – 1 224 (71.70%)

2019 г. - 1 345 (69,62 %)

Получената информация от проведената анкета напълно отговаря на резултатите за докладваните НЛР в ИАЛ, получени от четири последователни годишни доклади на ИАЛ 2016, 2017, 2018 и 2019. На фона на броя доклади от медицинските специалисти от 3 произволно избрани други Европейски държави, е очевидна разликата в броя на докладите и липсата на ангажираност на българските медицински специалисти в процесите на проследяване на лекарствената безопасност.

Табл. 8 Докладвани нежелани реакции от медицински специалисти в България [1]

Общ брой доклади/год.		**Първични доклади**	**Вторични доклади**
2019	2 669 (2 640 валидни)	1 932 (73.18%)	708 (26.82%)
2018	2 354 (2 309 валидни)	1 707 (73.93%)	602 (26.07%)
2017	1 200 (850 валидни)	850 (71%0	350 (29%)
2016	1 176 (1 176 валидни)	799 (68%)	337 (32%)

Въпреки, че анкетата е направена с малък брой участници лекари и медицински сестри, резултатите от нея дават основание за една доста тревожна тенденция за липса на персонална ангажираност на лекарите и медицинските сестри за докладване, предотвратяване и управление на НЛР.

Тяхното отношението към докладването на НЛР на пръв поглед е добро, но целенасочени образователни стратегии за начина на докладване на могат да подобрят процеса на докладване на НЛР.

Към настоящия момент докладването на НЛР от **лекарите** е доброволно, но доста от тях отговориха, че това трябва да бъде задължително.

Докладването на НЛР е отговорност на медицинските специалисти, за да се повиши безопасността на пациентите и да се намалят разходите за тяхното лекуване.

Необходими са мерки за повишаване на осведомеността, за да се преодолее това отношение към процесите за проследяване на лекарствената безопасност, още повече че те са преки участници в този процес.

Констатацията на проучването показва, че осведомеността за докладване на НЛР и знанията за докладването им бяха много слаби сред практикуващите лекари-респонденти. Крайната цел на лекарствената безопасност е предотвратяването на ненужно повлияване на пациентите от негативна последица от лекарствената терапия. Целта може да бъде постигната само с правилното докладване на НЛР от медицинските специалисти.

Това проучване насочва към необходимостта от обучителни програми за медицински специалисти за осъзнаване на необходимостта за докладване на НЛР и за необходимостта от фармаковижиланс като цяло.

Резултатите при **медицинските сестри** подчертават необходимостта от насърчаване им за обучение, така и на нагласи за персонално отношение към безопасността на поверените им пациенти.

Според нашите констатации подценяването на НЛР сред медицинските сестри може да се дължи главно на липса на знания и на загриженост за безопасността на пациентите в тяхната работа.

От друга страна, медицинските сестри не разглеждат докладването на НЛР като дейност, която се очаква да извършват самостоятелно: сестрите са склонни да информират лекаря за подозрителни НЛР и да той да реши да го докладва или да отразят симптомите на НЛР в болничния лист. Неправилното тълкуване на значението на „докладване“, може да се дължи на незнание относно дейността по докладване на НЛР и необходимостта от обучение е очевидна и трябва да бъде насочена към тези аспекти.

Необходимостта от участие в специфични обучителни курсове е силно възприета сред медицинските сестри, те имат желание да развият своите знания и компетенции в докладването на НЛР.

Наскоро един критичен и систематичен анализ на стратегиите за насърчаване на отчитането на НЛР показа, че 87% заемат образователни

материали като презентации и материали [7]. Това означава, че курсовете за обучение или други образователни инициативи да бъдат като лост за мотивация и положителни нагласи, за промяна на рутинните практики и поемане на инициативност.

3. Анализ на резултатите от социологичното проучване №3 сред лекари от всички райони на Р. България

Проучването беше проведено само сред лекари от цяла България. Със съдействие на БЛС беше изпратен до 650 лекари от цялата страна разработен въпросник, състоящ се от 20 въпроса с няколко раздела: обща информация, докладване на нежелани реакции – обща информация, мотивация за докладване на нежелани реакции, необходимост от напомняне и начини, как получават нова информация за рисковете на лекарствените продукти, какво обучени имат и имат ли необходимост от допълнително обучение, как избягват нежелани реакции, когато вземат решение за предписване на лечение, чувстват ли вина, ако определена нежелана реакция е могла да бъде предотвратена, източници за справка за лекарствените продукти и какви са техните предложения за подобряване на проследяването на лекарствената безопасност. Приложение Анкета 3

Критериите за изключване включват неадекватно попълнени въпросници и лекари, които не желаят да участват в проучването. Валидираните попълнени въпросници с отговор на всеки въпрос бяха 480.

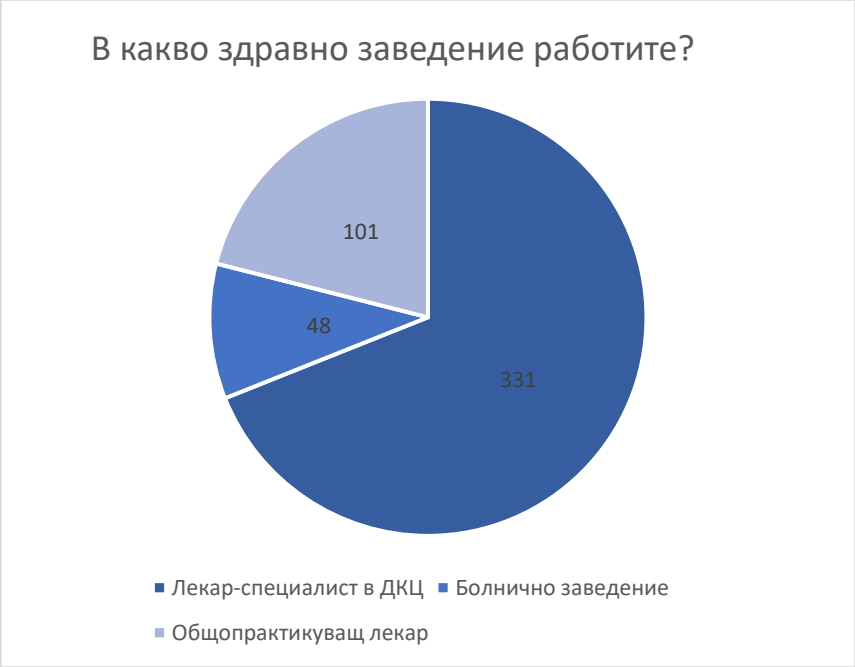
3.1. Демография

Лекарите, отговорили на въпросника, са с дълъг професионален опит. 77% от лекарите имат минимум 10 години опит в своята професия.

Основното работно място на по-голямата част от лекарите е в ДКЦ, като лекар-специалист и е 69%. 10% работят в болнично заведение и 21% от

отговорилите на въпросника работят като общопрактикуващи лекари в доболничната помощ.

Фиг. 22. В какво здравно заведение работите?



Лекар-специалист в ДКЦ – 331 (69%); Болнично заведение – 48 (10%); Общопрактикуващ лекар - 101 (21%);

Основното работно място на по-голямата част от лекарите е в ДКЦ, като лекар-специалист и е 69%. 10% работят в болнично заведение и 21% от отговорилите на въпросника работят като общопрактикуващи лекари в доболничната помощ.

Фиг. 23. Колко години работите в здравната система?



- 75% от лекарите имат минимум 10 -19 години опит,
- 15% са с опит по-малко от 5 години, 8% са с опит между 5 и 9 години,
- 2% са с повече от 19 години стаж.

Болшинството от лекарите са във възрастта с натрупан професионален опит между 10 и 19 години и те са 360 на брой (75%). Друга интересна група са тези лекари, които имат по-малко от 5 години стаж. Това са наскоро завършили лекари са 72 на брой. От тези две групи се очаква да бъдат най-активни в докладването на нежеланите реакции.

3.2. Опит и знания за докладване на Нежелани лекарствени реакции

Знанието и възприятието на лекарите за профила на безопасност на лекарствата е от съществено значение. Те трябва да са наясно с потенциалната поява на неочаквани нежелани реакции и да докладват предполагаеми нежелани реакции на регулаторните органи по лекарствата, за да улеснят откриването и

оценката на сигналите за безопасност на лекарствата. Те трябва да са наясно , че нито един лекарствен продукт не е напълно или абсолютно безопасен за всички пациенти, с различен вид заболявания. Те винаги трябва да практикуват, предписвайки различни лекарства с известна доза несигурност.

Фиг. 24. Колко Нежелани реакции сте докладвали до Притежател на разрешението за употреба или до Изпълнителна агенция по лекарствата по време на Вашата практика?



45% от лекарите отговориха, че не са докладвали никакви НЛР по време на кариерата си, а останалите (55%) са докладвали НЛР един до пет пъти.

216 – 45% лекари са докладвали между 1 до 5 пъти случаи с НЛР,

264 - 55% отговориха, че не са докладвали никога НЛР. Това, че повечето лекари не са докладвали никога за НЛР буди безпокойство.

Фиг. 25. Необходимо ли е според настоящето законодателство в България, лекарите са задължени да докладват предполагаеми НЛР до ИАЛ и до ПРУ?



Само 20% (96) знаят за своето задължение да докладват всички НЛР, 35% (168) са отговорили, че не трябва да се докладват НЛР, 30% (144) са отговорили, че са задължени да докладват само сериозните нежелани реакции, а 15% (72) от лекарите не знаят. Както се вижда % на лекарите, които са наясно с това свое задължение е твърде нисък, а % на лекарите, които са отговорили, че не знаят е доста висок.

Фиг. 26. Какви нежелани реакции трябва да се докладват според Вас?



На този въпрос 264 лекари (55%) са написали, че според тях трябва да се докладват само неизвестните НЛР, 144 (30%) са написали, че според тях, трябва да се докладват всички НЛР, 48 (10%) лекари са написали, че не трябва да се докладват НЛР, а 24 (5%) от респондентите нямат мнение по въпроса.

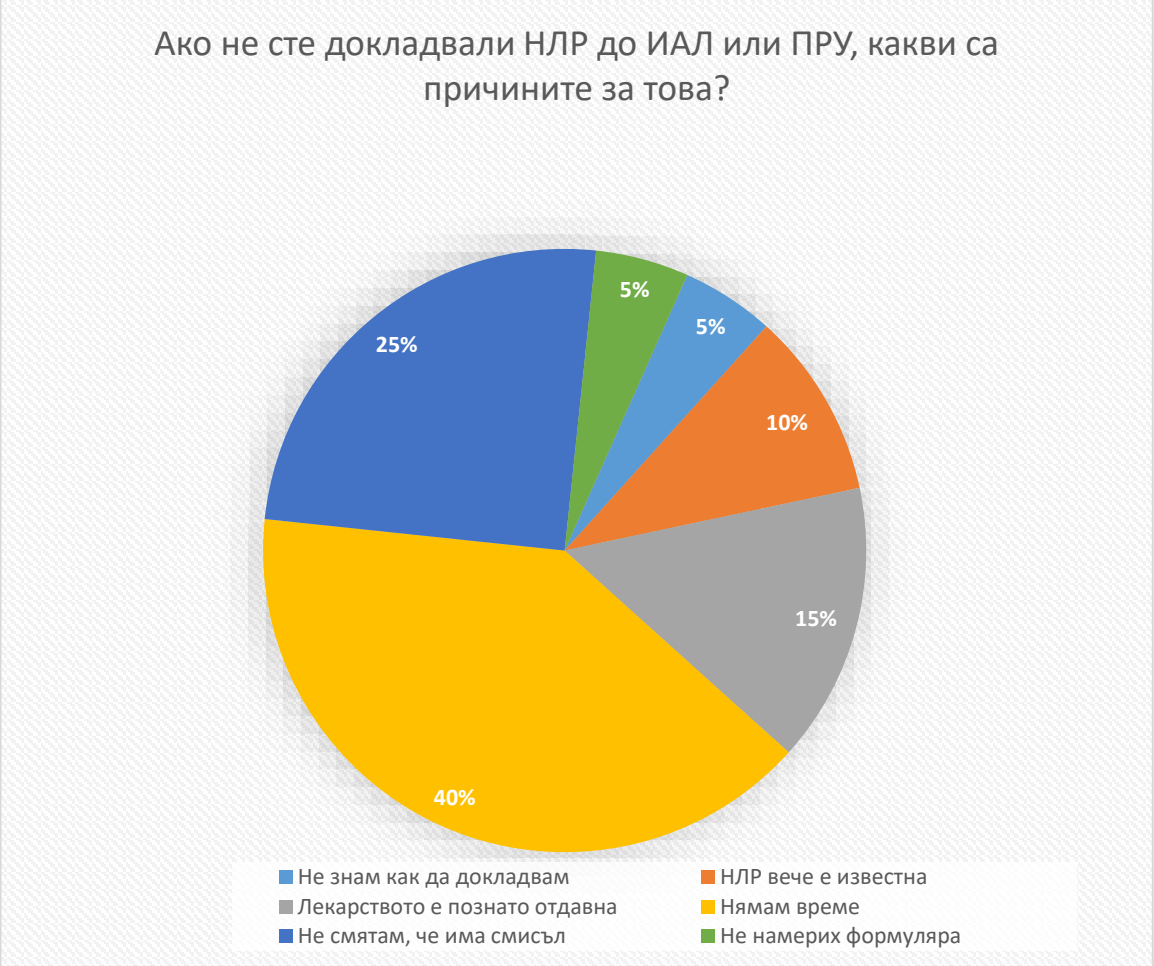
Фиг. 27. Когато сте докладвали НЛР до ИАЛ или ПРУ, искано ли е от Вас потвърждение за случая?



От отговорите на анкетираните лекари се оказва, че по-голямата част от тях са потърсени, за да потвърдят за НЛР: 216 (45%) са потърсени за потвърждаване на НЛР, но са отказали да отговорят; 96 (20%) са отговорили, че не са търсени, тъй като НЛР е добре известна; 48 (10%) са помолени за потвърждение, но са нямали нови данни и 120 (25%) от лекарите отговарят с „Да“.

3.3. Недокладване на нежелани лекарствени реакции

Фиг. 28. Ако не сте докладвали Нежелана реакция до Изпълнителната агенция по лекарствата или до Притежателя на разрешението за употреба, какви са причините за това? (Изберете една или няколко причини)



На този въпрос обезпокоително висок дял от анкетираните лекари са отговорили, че нямат време 192 (40%), а според 120 лекари (25%) няма смисъл от докладването на НЛР. Сравнително малък брой лекари са отговорили, че не са наясно 24 (5%) и толкова респонденти са отговорили, че не намират формуляра. Другите два отговора показват, че лекарите не познават добре процесите на лекарствената безопасност: 48 (10%) са отговорили, че

лекарствената реакция вече е известна и 72 (15%) отговарят, че лекарството е познато отдавна.

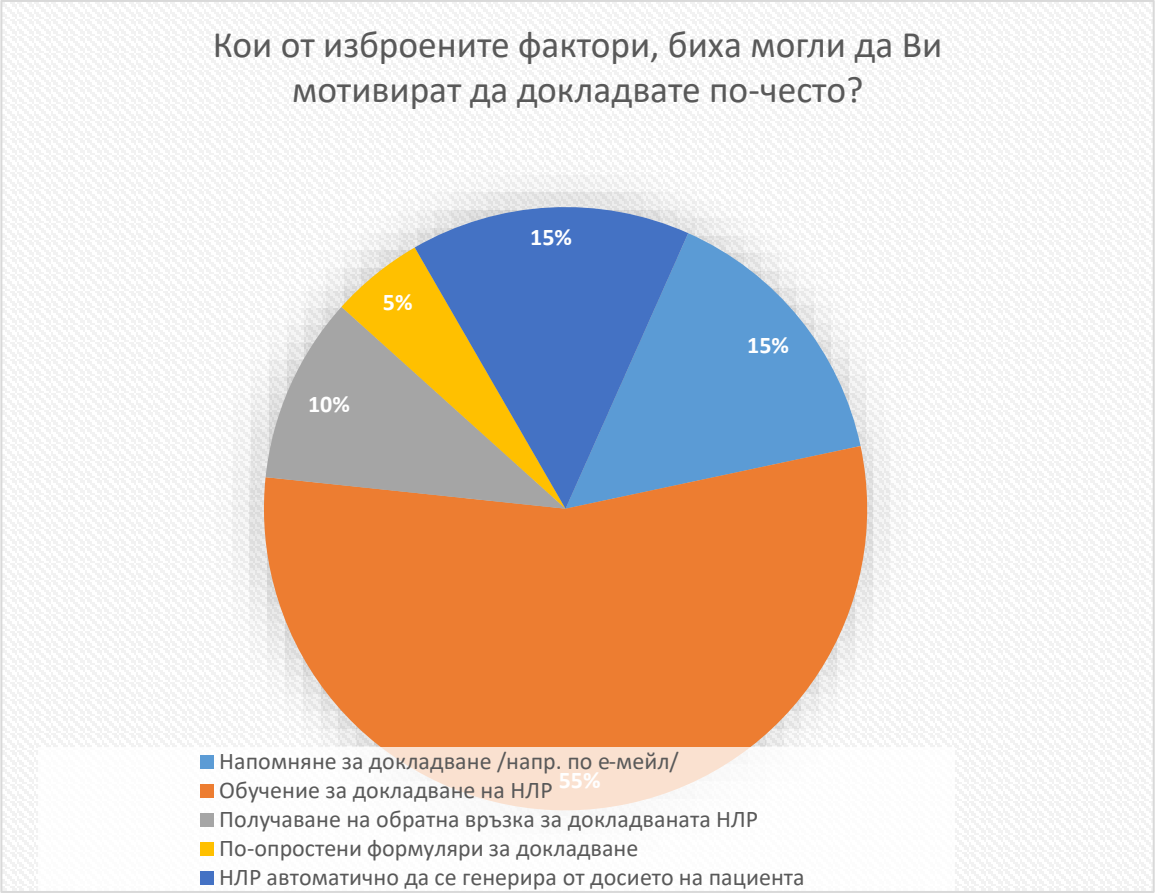
Фиг. 29. Кои фактори Ви мотивират най-много да докладвате подозирана нежелана реакция до Изпълнителната агенция по лекарствата или до Притежателя на разрешението за употреба, какви са причините за това?



Според 120 (25%) от анкетираните мотивът да докладват НЛР е, че го приемат като свое задължение. 216 (45%) са отговорили, че причината да докладват НЛР е, че е сериозна. Само 24 (5%) лекари са отговорили, че причината да докладват е тяхната сигурност за свързаността на НЛР с лекарствения продукт и толкова отговарят, че желаят да предотвратят подобни НЛР. По 48 (10%) посочват като мотив пациентът и, че НЛР не описана в КХП.

3.4. Подобряване на докладването на нежелани лекарствени реакции

Фиг. 30. Кои от изброените фактори, биха могли да Ви мотивират да докладвате по-често?



Както се очакваше повече от половината от респондентите са отговорили, че обучение за докладване на НЛР би ги мотивирало, да докладват по-често 264 (55%), други 72 (15%) са посочили необходимостта от напомняне по е-мейл.

Мотив за други 48 (10%) е получаването на обратна връзка на докладваната от тях НЛР и 24 (5%) желаят формата за докладване да бъде опростена. Интерес представлява отговора на 72 (15%) от отговорилите на анкетата лекари, че НЛР трябва да се генерират автоматично от досието на пациента. На последният

отговор за други стимули, само 3 лекари са посочили финансов стимул, което е пренебрежимо нисък дял.

Фиг. 31. Имате ли други предложения, които биха могли да доведат до повишена активност при докладването на нежелани реакции? (ако имате, моля избройте ги)



На този въпрос се получиха различни отговори, напр., че обучението по лекарствена безопасност трябва да бъде изучавано, заедно с фармакологията в университета – 28 (5,83%) от отговорите, 120 (25%) от респондентите смятат, че ръководителите на лечебното заведение трябва да създадат звено, което да се занимава с докладването на НЛР ползвайки данните от досието на пациента тъй като самите лекари нямат време за това, 248 (51,67%) от лекарите, че трябва да се организира периодично обучение за новите тенденции в докладването на НЛР, 80 (16,67%) лекари предлагат при посещението на медицинските представители да предоставят като отделен материал, формата за докладване на НЛР със съответните разяснения към нея и нова информация за безопасността на техните

лекарствени продукти. Само 4 (0,83%) от лекарите са посочили, че трябва да има финансов стимул от страна на ПРУ.

Фиг. 32. Какъв би бил най-подходящият начин за напомняне на необходимостта за докладване на нежелани реакции



Значителен дял от лекарите 216 (45%) смятат, че няма необходимост от напомняне за докладване на НЛР, 96 (20%) са отговорили, че чрез информационната система за пациентите, използвана в ежедневната им практика (напр. изскачащ прозорец), би било най-ефективната опция за напомняне за докладване на НЛР, 120 (25%) от отговорите, че трябва да се пращат периодични напомняния чрез служебния емайл, 48 (10%) от отговорите са „Друго“ като са отговорили, че медицинските представители трябва да ги подсещат за

докладване на НЛР при техните посещения или да предоставят подсещащи флаери.

Фиг. 33. Когато има нова информация за Лекарствената безопасност, нови рискове и предупреждения за лекарствени продукти, Вие как я получавате?



288 (60%) от респондентите са отговорили, че новата информация за безопасността на лекарствените продукти я научават, като получават от ПРУ чрез т.нар. писмо за DHPC, 96 (20%) са получавали Обучителни материали от ПРУ. Малка част от респондентите са отговорили, че не получават нищо - 24

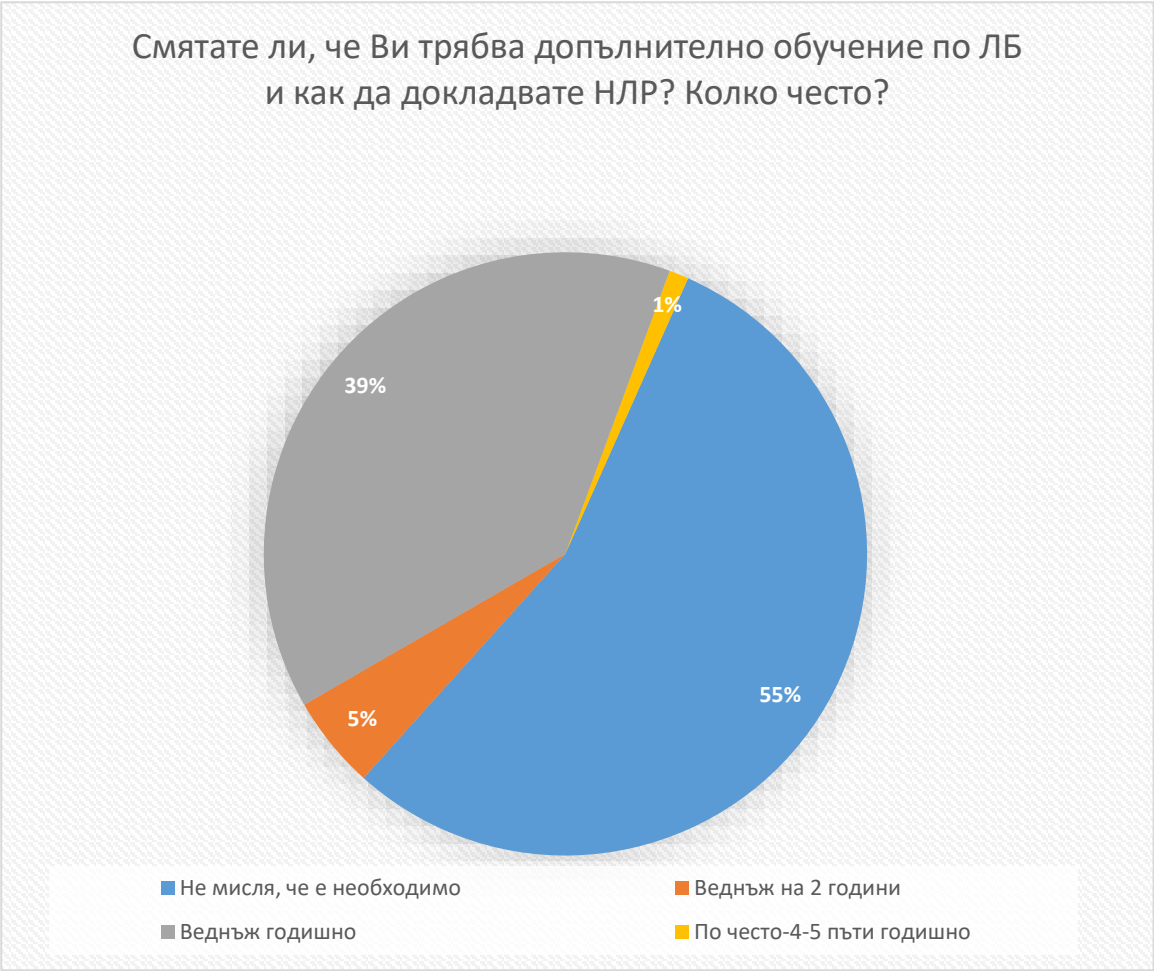
(5%). 24 (5%) са посочили, че откриват този вид информация от сайта на ИАЛ или ЕМА и 48 (10%) я научават на медицинските конгреси.

Фиг. 34. Обучавани ли сте някога да докладвате нежелани реакции и ако да, кой Ви е обучавал?



Никога не съм обучаван - това са отговорите на 216 (45%), което означава, че около половината от изследваната група не би трябвало да знае как се докладват НЛР, 76 (15.83%) са получили обучение по време на следването, а 21 (4.38%) от респондентите са били обучавани по време на следдипломни курсове. Други 125 (26.04%) са отговорили, че са се обучавали самостоятелно /без да уточнят по какъв начин/, 42 (8.75%) са посочили като отговор „По друг начин“, отново без да уточнят какъв.

Фиг. 35. Смятате ли, че Ви трябва допълнително обучение за лекарствената безопасност (ЛБ) и как да докладвате НЛР? Колко често?



Малко повече от половината респонденти 264 (55%) на този въпрос са отговорили, че няма нужда от допълнително обучение по ЛБ и докладването на НЛР на фона на слабото докладване от анкетираните, 24 (5%) са посочили, че биха се обучавали веднъж на 2 години, а 187 (38.90%) предпочитат обучението да бъде веднъж годишно и само 25 (1.04%) от анкетираните биха желали обучението да бъде по-често, напр. 4-5 пъти годишно.

Фиг. 36. Какви са Вашите предложения за организиране на обучението по Лекарствена безопасност?



Напълно съвпадащо с отговорите на други въпроси, анкетираните са посочили като отговор на този въпрос, че нямат предложения, тъй като според тях не е необходимо обучение по Лекарствена безопасност 240 (50%). Други 14 (2.92%) са отговорили, че предпочитат обучението да бъде под формата на електронни игри, а 15 (3.13%) предпочитат обучение по формата на електронно видео. По-сериозно обучение, като обучителна сесия напр. семинар са отговорили 96 (20%) от анкетираните и 72 (15%) предпочитат обучение под формата на образователна лекция. Като отговор „Друго, какво“ са отговорите на 43 (8.90%) от анкетираните и отговорите са различни като напр. обучение за

разпознаване на НЛР, да бъдат обучени как се докладва, да бъде разяснена формата за докладване на НЛР, да насърчава културата за докладване на НЛР.

Фиг. 37. Обучавани ли сте как да подходите, за да предотвратите нежелана реакция?



Анкетираните са отговорили по следния начин: 10 (48%) са обучавани и 432 (90%) не са били обучавани никога за това.

Фиг. 38. В практиката си, винаги ли питате пациентите дали приемат други лекарства и имат ли придружаващи заболявания, преди да предпишете терапия?



За съжаление, отговорите на този въпрос са много тревожни, тъй като само 44 (9.17%) от анкетираните винаги намират време да ги зададат на своите пациенти. От информацията, която се получава се предотвратяват получаването на тежки НЛР, водещи до смърт, хоспитализация, удължаване на болничния престой, получаването на сериозни НЛР като напр. Синдром на Stevens-Johnson, Токсична епидермална некролиза, известен още като синдром на Lyell, анафилактичен шок, Тежки бъбречни, Чернодробни и Сериозни сърдечни заболявания, Захарен диабет, Хипертония, рискови фактори за тромбоза, водещи до Мозъчно-съдови увреждания и др.

Най-много от анкетираните 264 (55%) са отговорили „Понякога, ако имам време“, 120 (25%) от респондентите отговарят, че не могат да получат

информация от пациента /не знаят името на лекарствата, дозата, не съобщават за всички придружаващи заболявания/, което отнема доста време на лекаря.

52 (10.83%) са отговорили, че не ги питат, без да обяснят защо.

Фиг. 39. Изпитвате ли чувство на вина, ако Ваш пациент е получил нежелана реакция?



Положително са отговорили 120 (25%) от анкетираните, други 144 (30%) отговарят, че са нямали такива случай в практиката си, а най-голям процент 216 (45%) са отговорили, че това е част от терапията и не изпитват съжаление.

Фиг. 40. Какви източници ползвате, за да опресните знанията си за определен лекарствен продукт и научите за нови рискове?



Както се вижда, анкетираните лекари използват различни източници за информация за лекарствените продукти и евентуални нови рискове - 120 (25%) правят това, като ползват брошурата, получена от ПРУ. Голям процент от анкетираните се обръщат към Интернет - 168 (35%), по 24 (5%) се обръщат към страниците на ЕМА или ИАЛ, 96 (20%) говорят с друг колега и само 48 (10%) отговарят, че го правят много рядко.

Последният въпрос беше отворен, като анкетираните са помолени да споделят и предложат как процесът на проследяване на лекарствената безопасност да се подобри и беше по техен избор да отговорят или не.

Фиг. 41. Моля, споделете какви са Вашите предложения как процесът на проследяване на Лекарствената безопасност да се подобри?

/въпрос по Ваш избор/

Не всички от отговорилите на останалите въпроси, бяха направили някакви предложения, но отговорилите са записали доста предложения, от които най-добре обоснованите бяха следните:

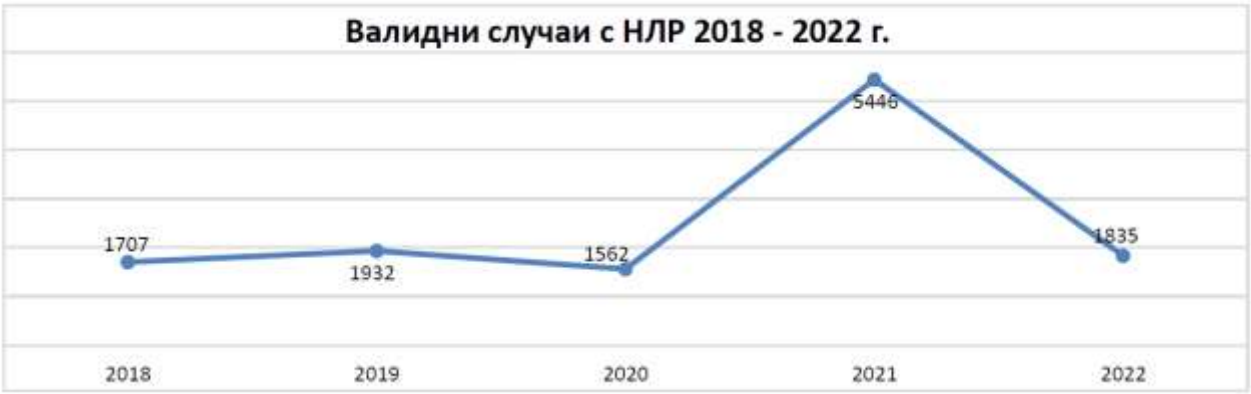
- **Обучение веднъж годишно за Лекарствена безопасност** под формата на семинари или по друг подходящ начин.
- ПРУ да изготвят специална **атрактивна, не много голяма, брошура – 1-3 страници,** която да ни подсеща за докладване на НЛР и най-важните рискове при определени групи пациенти, която може да се изпраща и чрез имейл.
- **На годишните конгреси** да се кани и лектор по Лекарствена безопасност.

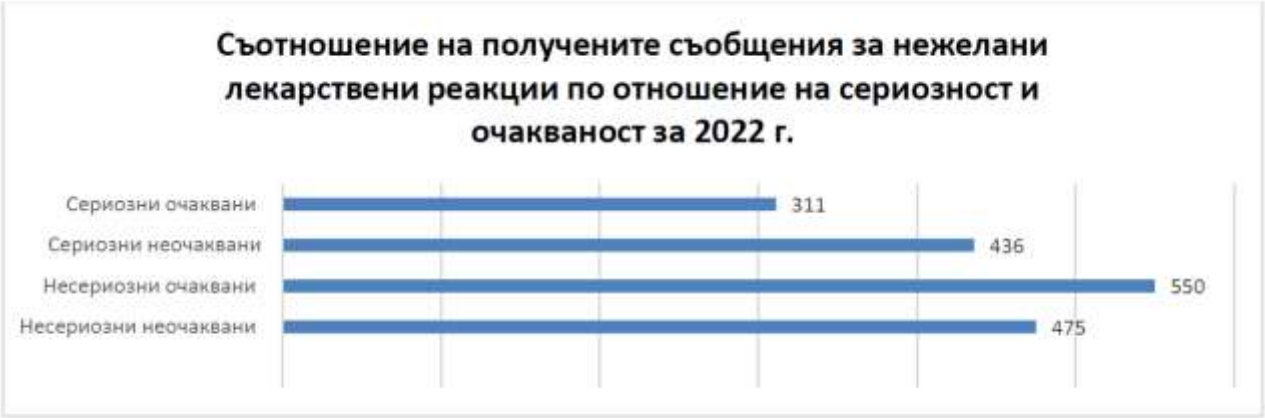
Проучването разкри, че по-голямата част от лекарите са съгласни, че наблюдението и докладването на НЛР са от полза за пациентите. Около 55% от изследваните респонденти имат между 1 и 5 доклада за НЛР, а 40“ нямат време. 30% от лекарите, знаят че докладването на НЛР е тяхно задължение, 40% нямат време да докладват НЛР, а 31% от изследваните респонденти е изразиха неутрален отговор на същия въпрос. Повечето – 55% от изследваните респонденти смятат, че всички неизвестни НЛР трябва да се докладват.. Установено е положително отношение сред мнозинството от лекарите, че им трябва подробна учебна програма по лекарствена безопасност. 45% не са били обучавани по Лекарствена безопасност. 55% не смятат, че има нужда от обучение, 90% от лекарите не са били обучавани как да предотвратяват възможните НЛР.

По данни на ИАЛ за четири поредни години 2018 - 2022 се наблюдава тенденция към увеличаване на докладите за НЛР [2]. По-голямата част от получените доклади са били направени от лекари. През 2022 г. от територията на

България са получени 1835 съобщения за нежелани лекарствени реакции, от които 1772 съобщения са оценени като валидни.

Графиката по-долу представя динамиката в съобщителната активност за последните 5 години.

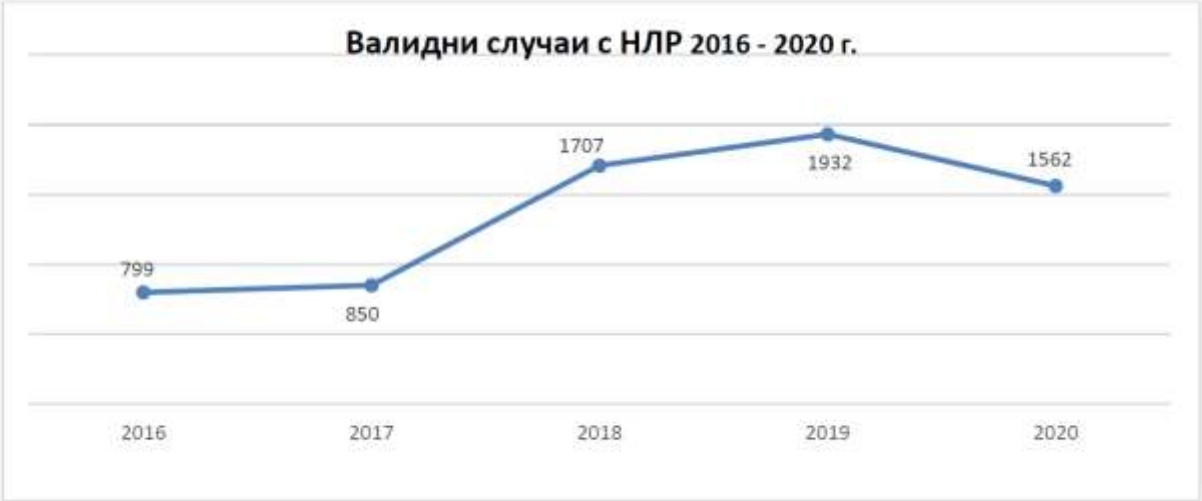




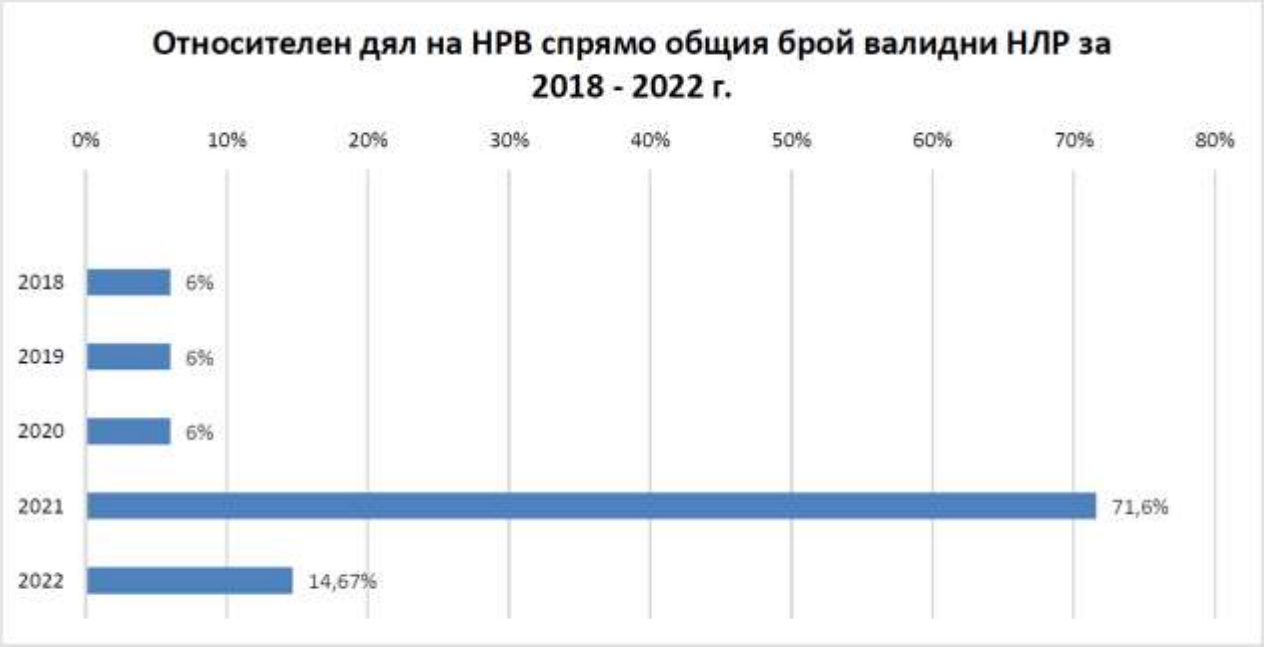
През 2022 г. от територията на България са направени 260 валидни съобщения за нежелани реакции след прилагане на ваксини. От тях 238 за ваксини срещу COVID-19 и 22 съобщения за нежелани постваксинални реакции след прилагане на други ваксини. Тези съобщения съставляват 14,6 % от общия

брой валидни първични съобщения. От немедицински специалисти са направени 227 и 33 от медицински специалисти.

Графиката представя динамиката в съобщителната активност за последните 5 години.







Както се вижда най-много валидни НЛР през 2021 г., когато беше пикът на COVID-19 и бяха започнали да прилагат новите ваксини срещу заболяването.

Получената информация от проведената анкета напълно отговаря на резултатите за докладваните НЛР в ИАЛ, получени от четири последователни годишни доклади на ИАЛ 2019, 2020, 2021 и 2022 [2].

Резултатите показват незадоволително отношение на лекарите към докладването на НЛР. Практиката за докладване на НЛР е ниска сред лекарите, въпреки че много от тях са имали в процеса на своята работа пациенти, получили НЛР и част от тях са обучени да докладват НЛР - 45%.

Тяхното отношението към докладването на НЛР на пръв поглед е добро, но целенасочени образователни стратегии за начина на докладване могат да подобрят процеса на докладване на НЛР.

Към настоящият момент докладването на НЛР от лекарите е доброволно, но доста от тях отговориха, че това трябва да бъде задължително.

Докладването на НЛР е отговорност на лекарите за да се повиши безопасността на пациентите и да се намалят разходите за тяхното лекуване.

Необходими са мерки за повишаване на осведомеността, за да се преодолее това отношение към процесите за проследяване на лекарствената безопасност, още повече че те са преки участници в този процес.

Констатацията на проучването показва, че осведомеността за докладване на НЛР и знанията за докладването им бяха много слаби сред практикуващите лекари-респонденти. Крайната цел на фармакологичната бдителност е предотвратяването на ненужно повлияване на пациентите от негативна последица от лекарствената терапия. Целта може да бъде постигната само с правилното докладване на НЛР от медицинските специалисти.

ИЗВОДИ

НЛР са сериозен проблем за всяка здравна система и за пациентите . Те засягат както деца, така и възрастни, причинявайки както заболеваемост, така и смъртност

- Според направените проучвания сред лекари и медицински сестри резултатите показаха, че половината 55% от тях са докладвали между 1 и 5 НЛР, останалите 45% никога не са докладвали НЛР. Успехът на провеждането на проследяването на лекарствената безопасност зависи от активното участие на здравни специалисти като лекари, медицински сестри и фармацевти.
- В двете проучвания 67,08% от анкетираните лекари дават положителен отговор относно тяхната информираност за фармаковижиланс.
- Половината от участниците (45.25%) са съгласни, че докладването на НЛР е необходимо, но в същото време само 22.91% от тях смятат, че това подобрява по някакъв начин общественото здраве. Не са убедени, че докладването на НЛР води до някакви видими резултати.
- Немалък дял от лекарите не възприемат докладването на НЛР като част от техните задължения (62.5%), но в същото време 83% от тях изпитват вина, ако техен пациент е получил НЛР, която би могла да се избегне.
- Сравнително висок процент от лекарите (37.5%) не прилагат необходимите минимизиращи риска дейности, когато получат писма с Пряка комуникация с медицинските специалисти (DHPC).
- Само 4.16% от анкетираните лекари са възползвали от даденият от EMA достъп до Eudravigilance database и
- Едва 4.16% са осведомени за решенията на Комитета по лекарствена безопасност - PRAC към EMA.
- На въпроса за необходимост образователни програми за лекарствена безопасност и докладване на НЛР положителен отговор са дали 83.33%, което

свидетелства за осъзнаването на липсата на теоретична и практическа подготовка по въпроса.

- Отношението на анкетираните към докладването на НЛР на пръв поглед е добро, но целенасочени образователни стратегии за начина на докладване на да подобрят процеса на докладване на НЛР.
- Докладването на НЛР от лекарите е задължително, но доста от тях отговориха, че не възприемат ЗЛПХМ като закон, който не се отнася пряко към тяхната дейност и признават, че не са запознати добре с него.
- Необходими са мерки за повишаване на осведомеността, за да се преодолее това отношение към процесите за проследяване на лекарствената безопасност, още повече че те са преки участници в този процес.
- Резултатите при медицинските сестри подчертават необходимостта от насърчаването им за обучение, така и на нагласи за персонално отношение към безопасността на поверените им пациенти.
- Според нашите констатации подценяването на НЛР сред медицинските сестри може да се дължи главно на липса на знания и на загриженост за безопасността на пациентите в тяхната работа, тъй като анкетата доказва 83.33% неосведоменост
- От друга страна, медицинските сестри не разглеждат докладването на НЛР като дейност, която се очаква да извършват самостоятелно: сестрите са склонни да информират лекаря за подозрителни НЛР и той да реши да го докладва или да отразят симптомите на НЛР в болничния лист.
- Неправилното тълкуване на значението на „докладване“ може да се дължи на незнание относно дейността по докладване на НЛР и необходимостта от обучение е очевидна и трябва да бъде насочена към тези аспекти.
- Необходимостта от участие в специфични обучителни курсове е силно възприета сред медицинските сестри, те имат желание да развият своите знания и компетенции в докладването на НЛР и в двете анкети го посочват в 55%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Познаването от здравните специалисти на профила на безопасност на лекарствата е от съществено значение. Те трябва да са наясно с потенциалната възможност за поява на неочаквани нежелани реакции и да съобщават предполагаеми нежелани реакции на регулаторните органи по лекарствата, за да улеснят откриването и оценката на сигналите за безопасност на лекарствата. Само по този начин ще се запази здравето на техните пациенти или ще се намали риска от употребата на предписаните им лекарствени продукти, ще се избегне хоспитализация или удължаване на хоспитализацията и ще се спести значителен обществен финансов ресурс на бъдещи пациенти.

Медицинският специалист трябва да е наясно, че нито един лекарствен продукт не е напълно или абсолютно безопасен за всички хора, по различните географски региони, по всяко време.

Те винаги трябва да практикуват, имайки предвид известна степен на несигурност, особено в наши дни, когато на пазара има все повече различни лекарствени продукти с различен профил на безопасност и ефикасност.

Освен това, последните проучвания показват, че НЛР са слабо отчетени от доставчиците на здравни услуги, особено в развиващите се страни.

Известно е незадоволителното докладване на НЛР. Силно препоръчително е здравните специалисти, включително лекари, фармацевти и медицински сестри, да съобщават за всяка съмнителна нежелана реакция, особено за предполагаемите реакции на ново разрешени лекарства и сериозни събития. Следователно оценката на безопасността на лекарствата трябва да се счита за неразделна част от ежедневната клинична практика за медицинските специалисти [70].

Докладването на спонтанните нежелани реакции е фундаментът на фармаковижиланса и се изисква да се създадат хипотези относно потенциалните вреди на лекарствата, които се нуждаят от допълнителна оценка. Спонтанното

докладване е много полезно за идентифициране на много редки или забавени реакции, които не могат да бъдат открити по време на краткия период на клиничното изпитване. Безопасността на дадено лекарство може да бъде по-пълно изследвана след неговото одобрение и през целия му жизнен цикъл [81, 82].

Познаването от здравните специалисти на профила на безопасност на лекарствата е от съществено значение. Те трябва да са наясно с потенциалната възможност за поява на неочаквани нежелани реакции и да съобщават предполагаеми нежелани реакции на регулаторните органи по лекарствата, за да улеснят откриването и оценката на сигналите за безопасност на лекарствата.

ПРЕПОРЪКИ

Към Медицинските университети и Съсловните организации на лекари, медицински сестри и фармацевти (БЛС, БАПЗГ, БФС)

Това проучване насочва към необходимостта от обучителни програми за медицински специалисти за осъзнаване на необходимостта за докладване на НЛР и за необходимостта от фармаковижиланс като цяло.

Необходимостта от участие в специфични обучителни курсове е силно възприета сред медицинските сестри, те имат желание да развият своите знания и компетенции в докладването на НЛР.

Критичен и систематичен анализ на стратегиите за насърчаване на отчитането на НЛР показа, че 87% заемат образователни материали като презентации и материали. Това означава, че курсовете за обучение или други образователни инициативи да бъдат като лост за мотивация и положителни нагласи, за промяна на рутинните практики и поемане на инициативност.

Към Изпълнителна агенция по лекарствата

Да се правят подходящи обучения за докладването на НЛР. Да се предприемат регулаторни промени и други действия от страна на ИАЛ.

Всички здравни специалисти трябва да знаят, че т. нар. Писма за директна комуникация със здравните специалисти (DHPC), са резултат от тяхното докладване и те трябва внимателно да се запознават с тази комуникация. От друга страна ПРУ трябва да информират своевременно медицинските специалисти за промяна в продуктовата информация, свързана с безопасността.

ПРИНОСИ

Научни приноси

- За първи път този труд разглежда подробно ролята на на всички участници в процесите на проследяване на Лекарствената безопасност.
- Специално внимание е отделено на важните отговорности на медицинските специалисти, като участници, които предписват лекарствата и имат пряко наблюдение върху пациентите. Практикуващите лекари са основният компонент на Система за докладване на НЛР.
- За първи път е систематизирана цялата Pharmacovigilance, като са разгледани всички аспекти на системата за управление на лекарствената безопасност.

Приноси с практическа насоченост

На база задълбоченото научно проучване и анализ на резултатите от социологичните изследвания е разработена информационна брошура с цел повишаване на информираността и стимулиране на активността на медицинските специалисти за докладване на НЛР. Съобразени са и препоръките от страна на допитаните медицински специалисти:

- 80 (16,67%) лекари предлагат при посещението на медицинските представители да предоставят като отделен материал, формата за докладване на НЛР със съответните разяснения към нея и нова информация за безопасността на техните лекарствени продукти.
- На въпроса какви са техните предложения как процеса на проследяване на Лекарствената безопасност за да се подобри (това беше въпрос по техен избор) респондентитепредлагат следното: Вторият по брой отговорили обосновано имаха препоръка ПРУ да изготвят специална атрактивна, не много голяма, брошура – 1-3 страници, която да ги подсеща за докладване на НЛР и най-важните рискове при определени групи пациенти, която може да се изпраща и чрез имейл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Годишен отчет на ИАЛ за 2016, 2017 и 2018 г., https://www.bda.bg/images/stories/documents/annual_reports/ИАЛ-Годишен%20доклад%202022-финален.pdf
2. Годишен доклад на ИАЛ за 2019, 2020, 2021 и 2022 г. https://www.bda.bg/images/stories/documents/annual_reports/ИАЛ-Годишен%20доклад%202022-финален.pdf
3. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина в сила от 13.04.2007 г. Обн. ДВ. бр.31 от13 Април 2007г, изм. и доп. ДВ бр. 102 от 11 последно изм. и доп. декември 2018 г. изм. ДВ. бр.84 от 6 октомври 2023г., доп. ДВ. бр.88 от 20 октомври 2023г. https://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/zakoni/20231024_%D0%97%D0%9B%D0%9F%D0%A5%D0%9C.pdf
4. Изпълнителна Агенция по Лекарствата, https://www.bda.bg/bg/%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B0-%D0%B1%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82-%D1%81%D1%8A%D0%BE%D0%B1%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F
5. Aniello Santoro, Georgi Genov, Almat Spooner, Peter Arlett, Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works, annual report 2015, 2016 and 2017 Ireland, HPRA; https://www.hpra.ie/
6. Abubakar AR, Simbak NB, Haque M, A systematic review of knowledge, attitude and practice on adverse drug reactions and pharmacovigilance among doctors of Applied Pharmaceutical Science Vol. 4 (11), pp. 117-127, October, 2014 Available online at http://www.japsonline.com DOI: 10.7324/JAPS.2014.401021 ISSN 2231-3354
7. Almandil NB (2016) Healthcare professionals' awareness and knowledge of adverse drug reactions and pharmacovigilance. Saudi Med J 37:1359-1364. doi: 10.15537/smj.2016.12.17059
8. Arlett Peter and all. The European Medicines Agency's use of prioritised independent research for best evidence in regulatory action on diclofenac. http://ema.europa.eu
9. Benisheva-Dimitrova T., P. Trendafilova, V. Petkova, D. Sidjimova, E. Naseva.. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. 2014 V(2), 4, 1500-1513.
10. Benisheva – DimitrovaT., P. Trendafilova, D. Sidjimova. (Pharmacovigilance system in WHO and in the EU). Conference proceeings. Jubilee session – 70 years Medical College - Plovdiv - Traditions and Future. 09-10 May 2012, Plovdiv, ISBN: 978-954-9549-68-3, pp. 132 - 136] / in Bulgaria 20.
11. Blumer JL. Exceptional use of medicines in children. Pediatrics. 1999; 104 (Suppl 3): 568–602. [PubMed] [Google Schola https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/6871/1/jp05093.pd f
12. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. http://www.bu.edu/bcdsp/. Accessed 22 Dec 2017.
13. McBride W. G., Thalidomide and congenital abnoralities. Lancet, December 16, 1961DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(61)909278
14. Caffari B. Survey of health and social-health services for people with dementia: methodology of the Italian national project, July 2017 DOI: 0.4415/ANN_17_03_11

15. Celebrating 10 years of the European Medicines Agency's Patients' and Consumers' Working Party (PCWP) 2006-2016, when-patients-consumers-join-forces. www.ema.europa.eu
16. Commission on Anaesthetics. Lancet. 1893; i:629–38.
17. Cornelissen L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. The expectations of GPs and GPs regarding the feedback received after reporting an adverse reaction. Pharmacoepidemiology and medicines. 2008; 17: 76–81. doi: 10.1002 / pds.1516. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Council Directive 65/65/EEC. http://www.echamp.eu/eu-legislation-and-regulation-documents/directive_65-65-eec__-__consolidated_version.pdf. Accessed 22 Dec 2017
19. Council for International Organizations of Medical Sciences. Report of the Council for International Organisations of Medical Sciences Working Group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010). http://cioms.ch/shop/product/practical-aspects-of-signal-detection-in-pharmacovigilance-report-of-cioms-working-group-viii/
20. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, consolidated version: 01/01/2022. http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj
21. Directive 2010/84/EU. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf.. Accessed 22 Dec 2017.
22. Douthwaite AH. Some recent advances in medical diagnosis and treatment. Br Med J. 1938;1:1143. doi: 10.1136/bmj.1.4038.1143. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. ENCePP Resources Database. https://www.encepp.eu/encepp/resourcesDatabase.jsp
24. EMA History. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000628.jsp Accessed 22 Dec 2017.
25. EMA Pharmacovigilance. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001819.jsp&mid=WC0b01ac05800241de Accessed 14 Mar 2018.
26. EU Individual Case Safety Report (ICSR)1 Implementation Guide. March 2021 EMA/51938/2013 Rev 2*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-union-individual-case-safety-report-icsr-implementation-guide_en.pdf
27. EudraVigilance history. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp.. Accessed 22 Dec 2017.
28. European Commission. MEMO/08/782, Brussels, 10 December November 2008. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en (2017). Accessed 3 Jul 2017.
29. European Medicines Agency framework of interaction with healthcare professionals: 10 years of implementation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-framework-interaction-healthcare-professionals-10-years-implementation_en.pdf
30. European Medicines Agency, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products, adopted 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf
31. European Medicines Agency. 2016 annual report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/03/WC500224056 pdf (2017). Accessed 3 Jul 2017.
32. European Medicines Agency. Collecting high-quality information on medicines through patient registries. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/10/news_detail_002413.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (2017). Accessed 3 Jul 2017.
33. European Medicines Agency. Data submission on medicines (article 57). Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fregulation%2Fgeneral%2Fgeneral_content_000496.jsp (2017). Accessed 3 Jul 2017.
34. European Medicines Agency. Engagement Framework: EMA and patients, consumers and their organisations. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/engagement-framework-european-medicines-agency-patients-consumers-their-organisations_en.pdf
35. European Medicines Agency. EudraVigilance. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5 (2017). Accessed 3 Jul 2017.
36. European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reaction reports. http://www.adrreports.eu/en/ (2016). Accessed 3 Jul 2017.
37. European Medicines Agency. European Medicines Agency policy on access to EudraVigilance data for medicinal products for human use (EudraVigilance access policy), revision 3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218300.pdf (2016). Accessed 3 Jul 2017.
38. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp (2017). Accessed 3 Jul 2017.
39. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): module V: risk management systems (Rev 2). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (2017). Accessed 3 Jul 2017.
40. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports, 28 July 2017 EMA/405655/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-addendum-i-duplicate-management-suspected_en.pdf
41. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2), 28 July 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf
42. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices
43. European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852 (2017). Accessed 3 Jul 2017.

44. European Medicines Agency. Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp&mid=WC0b01ac05808ce84c (2017). Accessed 3 Jul 2017.
45. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp). Accessed 3 Jul 2017.
46. European Medicines Agency. PRAC work plan: final. 2016: adopted by the Committee on 11 February 2016. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp (2016). Accessed 3 Jul 2017.
47. European Medicines Agency. Questions and answers on signal management (Rev 2, Corr 2). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf. Accessed 3 Jul 2017.
48. European Medicines Agency. Risk-management plans. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp (2017). Accessed 3 Jul 2017.
49. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf
50. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1), https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-addendum-i-methodological-aspects-signal_en.pdf
51. FDA Consumer Magzine. https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/. (1981). Accessed 22 Dec 2017.
52. Food and Drug Administration (FDA). History. https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History//. Accessed 22 Dec 2017.
53. Framework of collaboration between the European Medicines Agency and academia, 16 March 2017 EMA/125511/2017 Stakeholders and Communication Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/framework-collaboration-between-european-medicines-agency-academia_en.pdf
54. Giulia Fornasier, Sara Francescon, Roberto Leone, and Paolo Baldo corresponding author, An historical overview over Pharmacovigilance. Int J Clin Pharm. 2018; 40(4): 744–747. PMCID: PMC6132952PMID: 29948743 doi:10.1007/s11096-018-0657-1
55. Hall M, McCormack P, Arthur N, Feely J. The spontaneous reporting of ADRs by nurses. British Journal of Clinical Pharmacology 1995; 40: 173 – 175.
56. Halsey Nick, EMA. International Standards. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-international-standards_en.pdf
57. Harminder Singh, Bithika Nel Kumar, Tiku Sinha,1 and Navin Dulhani. The incidence and nature of drug-related hospital admission: A 6-month observational study in a tertiary health care hospital. J Pharmacol Pharmacother. 2011 Jan-Mar; 2(1): 17–20. doi: 10.4103/0976-500X.77095

58. International Organization for Standardization. ISO 11239:2012, health informatics: identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated information on pharmaceutical dose forms, units of presentation, routes of administration and packaging. https://www.iso.org/standard/55032.html (2012). Accessed 3 Jul 2017.
59. International Organization for Standardization. ISO 11615:2012, health informatics: identification of medicinal products. Data elements and structures for the unique identification and exchange of regulated medicinal product information. https://www.iso.org/standard/55034.html (2012). Accessed 3 Jul 2017.
60. International Organization for Standardization. ISO/HL7 27953-2:2011, health informatics: individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilanc https://www.iso.org/standard/53825.html (2016). Accessed 3 Jul 2017.
61. ISoP - ESOP/ISoP History.
https://isoponline.org/about-isop/esop-isop-history/ Accessed 22 Dec 2017.
62. Kent M. Nelson, Pharm.D., and Robert L. Talbert. Drug-Related Hospital Admissions, PHARMACOTHERAPY Volume 16, Number 4,1996. https://www.semanticscholar.org/paper/Drug%E2%80%90Related-Hospital-Admissions-Nelson-Talbert/60a9f2b915eea243825edaedcbcff05c17b35472
63. Laatikainen, Outi, Medication-related adverse events in health care. University of Oulu Graduate School; University of Oulu, Faculty of Medicine; Medical Research Center Oulu; Oulu University Hospital Acta Univ. Oul. D 1555, 2020 University of Oulu, P.O. Box 8000, FI-90014 University of Oulu, Finland, PMCID: PMC8748358 10.1007/s00228-021-03213-x
64. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998, 279: 1200-1205. 10.1001 / pit.279.15.1200. PMID: 9555760 DOI: 10.1001/jama.279.15.1200
65. Lenz W, Knapp K. Foetal malformations due to Thalidomide. German Med. 1962;7:253–258. [Google Scholar], https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-6621-8_29
66. Levy M. The epidemiological evaluation of major upper gastrointestinal bleeding in relation to aspirin use. In: Kewitz H, Roots I, Voigt K, editors. Epidemiological concepts in clinical pharmacology. Berlin: Springer; 1987. pp. 100–104. [Google Scholar]
67. Lopez-Gonzalez E, M. T. Herdeiro, and A. Figueiras, "Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review,".DrugSafety2009;32(1):19-31 0114-5916/09/0001-0019/
68. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961; ii:1358. https://www.jameslindlibrary.org/mcbride-wg-1961/
69. Moore N, Dominique Lecointre, Catherine Noblet, and Michel Mabille. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine, Br J Clin Pharmacol. 1998 Mar; 45(3): 301–308. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00667.x
70. Najafi S. Importance of Pharmacovigilance and the Role of Healthcare Professionals, Najafi S, J Pharmacovigil 2018, 6:1 DOI: 10.4172/2329-6887.1000252
71. Official Journal of the European Union. Commission Implementing Regulation (EU) No. 520/2012. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF (2012). Accessed 3 Jul 2017.

72. Onakpoya IJ, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. BMC ClinPharmacol 2009;11:14. DOI: 10.1186/1472-6904-9-14
73. Periodic Safety Update Report (PSUR) repository mandatory use: questions and answers, 9 June 2016 EMA/395434/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/periodic-safety-update-report-psur-repository-mandatory-use-questions-answers_en.pdf
74. Prieto L, Spooner A, Hidalgo-Simon A, et al. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(8):896–9. Article PubMed Google Scholar. PMID: 22730332 DOI: 10.1002/pds.3305
75. PROTECT. Welcome to the PROTECT website. http://www.imi-protect.eu/index.shtml. Accessed 3 Jul 2017.
76. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance). https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg_2004_726_en_0.pdf
77. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC Text with EEA relevance. Current consolidated version: 05/12/2022. http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj
78. Regulation (EU) 2022/20 of 7 January 2022 laying down rules for the application of Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council as regards setting up the rules and procedures for the cooperation of the Member States in safety assessment of clinical trial. ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/20/oj
79. Rodrıguez-Monguiro R, M. J. Otero, and J. Rovira, "Assessing the economic impact of adverse drug effects," Pharmacoeconomics, vol. 21, no. 9, pp. 623–650, 2003.
80. SCOPE. SCOPE joint action. https://www.scopejointaction.eu/ (2017). Accessed 3 Jul 2017.
81. Sharma M, Gupta SK (2011) Postmarketing surveillance. In: Gupta SK. Textbook of pharmacovigilance. New Delhi: Jaypee Brothers 75-92.
82. Sharma M, Gupta SK (2016) Postmarketing surveillance. In: Gupta SK. Textbook of pharmacovigilance. New Delhi: Jaypee Brothers 175-192.
83. Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdizadeh B, Gholami K, Improving adverse drug event reporting by health care professionals (Protocol). www.cochranelibrary.com
84. Smith C, Bennett P, Pearce H et al., "Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines," British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 42, no. 4, pp. 423–429, 1996.
85. SreedharanJ, JohnLJ, ArifullaM. Reporting of Adverse Drug Reactions: a study among Clinicians. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2012;2:135-39.
86. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. https://www.aemps.gob.es/?s=FEDRA
87. UPPSALA Monitoring Centre (WHO CC). https://www.who-umc.org/
88. WHO Pharmacovigilance. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/ . Accessed 22 Dec 2017.
89. WHO: Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Geneva, WHO, October 2004

90. World Health Organization (2002) The Importance of Pharmacovigilance-Safety Monitoring of Medicinal Products.
91. Wysowski D and Swartz L, “Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969–2002: the importance of reporting suspected reactions,” Archives of Internal Medicine, vol. 165, no. 12, pp. 1363–1369, 2005.
92. YellowCard. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/911022/Contribution_of_Yellow_Cards_to_identifying_safety_issues.pdf. Accessed 22 Dec 2017.

БРОШУРА ЗА ПОДСЕЩАНЕ НА ЛЕКАРИТЕ ДА ДОКЛАДВАТ НЛР

Уважаеми лекари,

Това е кратко любезно напомняне какво трябва да се докладва, в случай че се усъмните за НЛР, получена от Ваш пациент, кои НЛР трябва да докладвате, какво е валиден доклад и къде можете да докладвате.

Докладването на НЛР е неразделна част от проследяването на Лекарствената безопасност и Вие сте един от основните участници в този процес. Вашите доклади са спонтанни и потвърдени и са особено важни за оценка от ЕМА.

НЛР са трудни и понякога е невъзможно да се разграничат от лекуваното заболяване. Затова Вашите доклади са толкова важни за Лекарствената безопасност.

Кои НЛР трябва да се докладват

Всички НЛР

Сериозни | **Несериозни** | **Технически оплаквания**

И всички специални ситуации

Употреба извън етикета (Off label use)

Употреба на ЛП по време на бременност и кърмене

Употреба на ЛП при педиатрични и пациенти над 65 годишна възраст

Липса на терапевтична ефикасност

Злоупотреба или лекарствена зависимост

Предозиране

Лекарствена грешка

Професионална експозиция

Подозирано предаване на инфекциозен агент посредством лекарствен продукт

Подозирани НЛР, свързани с отклонение в качеството или фалшификация на ЛП

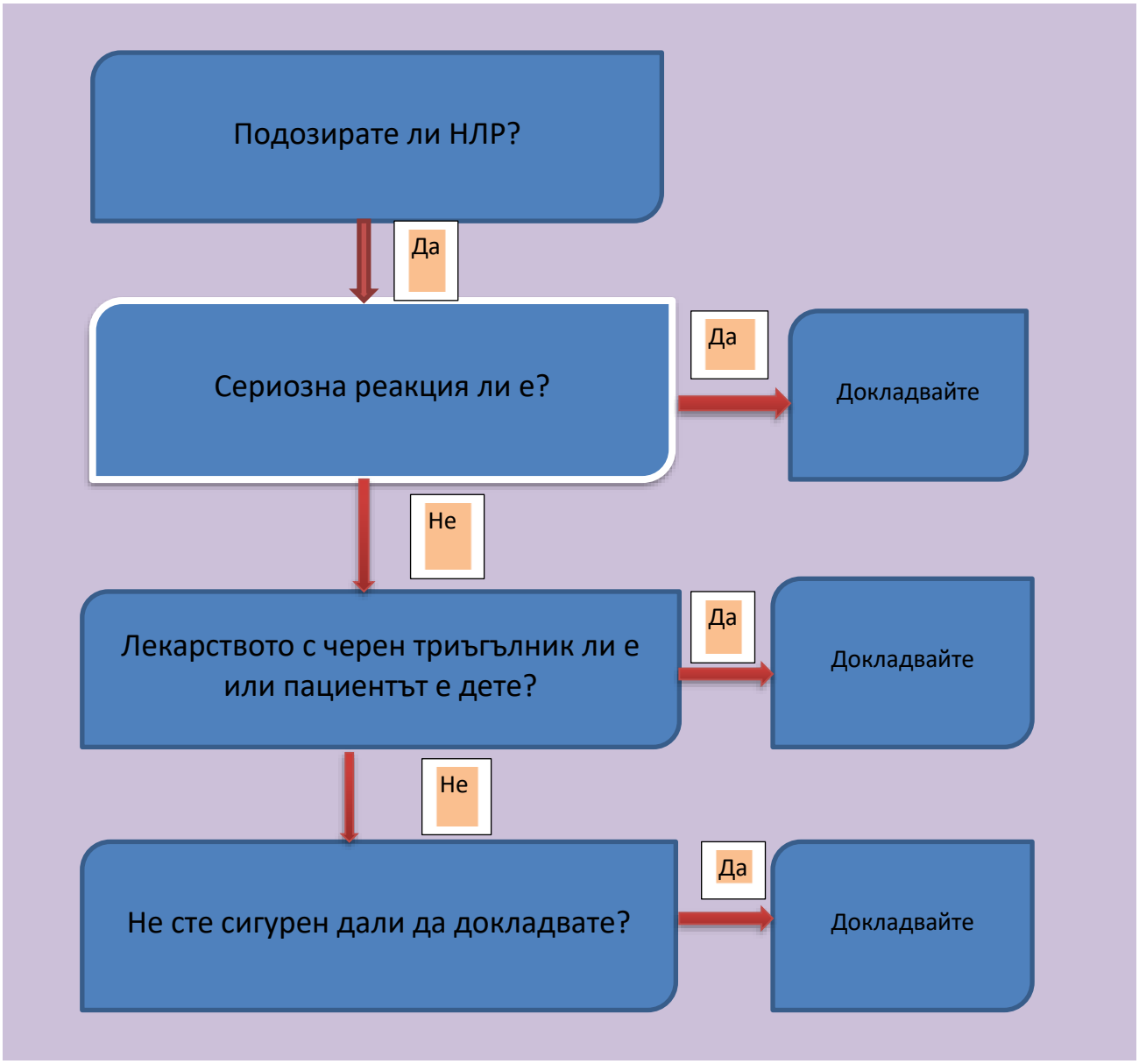
Какво е валиден доклад

Пациент + Докладващ + Събитие + Лекарствен Продукт

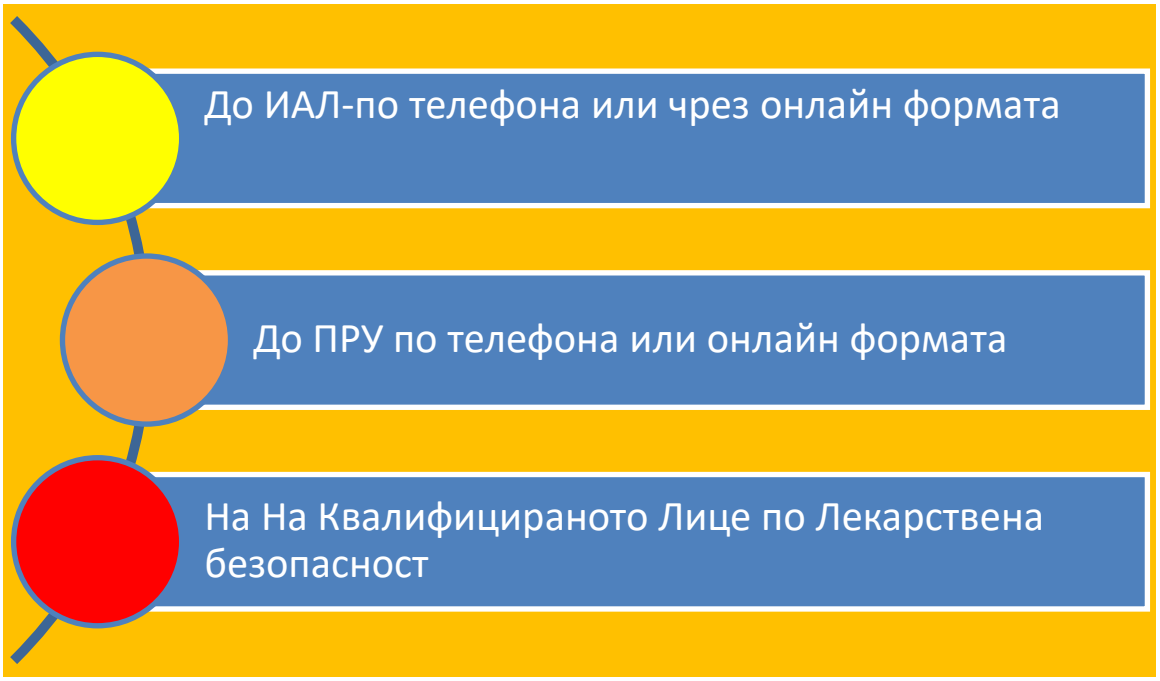


Схема за напомняне за докладване




Подозирате ли НЛР?
Да
Сериозна реакция ли е?
Да
Докладвайте
Не
Лекарството с черен триъгълник ли е или пациентът е дете?
Да
Докладвайте
Не
Не сте сигурен дали да докладвате?
Да
Докладвайте

Къде и как мога да докладвам?



АНКЕТА №1

<u>Анкета сред лекарите</u>

1. Име, фамилия

2. В каква възрастова група попадате?

☐ 31 – 40 години
☐ 41 – 50 години
☐ 51 – 60 години

3. Каква е Вашата специалност?

4. Необходимо ли е докладване на НЛР?

☐ Да
☐ Не

5. Докладването на НЛР отнема ли много време?

☐ Да
☐ Не
☐ Друго

6. Докладването на НЛР подобрява ли резултатите от здравето на пациентите и има ли видим резултат от докладването по Ваше мнение?

7. Смятате ли, че докладването на НЛР е Ваше задължение?

8. Смятате ли, че са необходими образователни програми за лекарствена безопасност и докладване на НЛР?

9. Смятате ли, че докладването на НЛР трябва да стане задължително?

☐ Да
☐ Не

10. При получаване на писма с Пряка комуникация с медицинските специалисти, вземате ли необходимите мерки?

☐ Да
☐ Не
☐ Моля, споделете Вашия опит

11. Ползвате ли ЕМА за достъп до Eudravigilance database?

☐ Да
☐ Не

Анкета №2 сред медицински сестри

1. Име, фамилия

2. В каква възрастова група попадате?

☐22 –32 години
☐33 – 43 години
☐44 – 54 години

3. Какъв е Вашият трудов стаж?

☐От 1 до 2 години
☐От 3 до 10 години
☐От 11 до 20 години
☐Над 20 години

4. Знаете ли какво е определението за НЛР според СЗО?

☐Да
☐Не

5. Знаете ли какво е и с какво се занимава фармаковижиланса?

☐Да
☐Не

6. Имали ли сте обучение по фармаковижиланс и как да разпознавате и докладвате НЛР?

☐Да
☐Не

7. Съобщавате ли за НЛР и как?

☐Да
☐Да, на лекуващия лекар или на старшата сестра
☐Не
☐ По друг начин

8. Знаете ли къде да намерите формуляр за докладване на НЛР?

☐Да
☐Не

9. Знаете ли как да попълните формуляра за НЛР?

☐Да
☐Не

10. Имате ли тази година докладвана НЛР?

☐Да
☐Не

АНКЕТА №3 /само сред лекари/

Уважаеми колеги,

Моля, да вземете участие в попълването на този въпросник относно подобряване на процеса на докладване на нежеланите лекарствени реакции в България. Анкетата е анонимна и попълването на формуляра с въпроси отнема около 10 – 20 минути в зависимост от Вашите отговори.

Вашето участие е доброволно и със самото попълване на въпросника, Вие давате информирано съгласие за участие в проучването. Можете да спрете да отговаряте по всяко време преди да е приключило.

В този въпросник, всички възникнали по време на употреба на лекарствен продукт и са докладвани от Вас, се определят като спонтанни подозирани нежелани реакции, дори ако няма известна причинно-следствена връзка.

Моля, не се колебайте да се свържете с нас, ако имате въпроси относно анкетата или проучването. Ще съм Ви бъдем благодарни, в случай, чу участвате, да изпратите отговорите до 22.05.2023 г.

С уважение,
Български лекарски съюз
София 1606
Ул. „Доспат“ 2
E-mail: blus@blbg.com

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

1. В какво здравно заведение работите?
☐ В болнично заведение
☐ В доболничната помощ като общопрактикуващ лекар
☐ В доболничната помощ като лекар-специалист
☐ В системата на Спешна помощ
☐ Друго

2. Колко години работите в здравната система?
☐ По-малко от 5 години
☐ Между 5 и 9 години
☐ 10-19 години
☐ Повече

ДОКЛАДВАНЕ НА НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ – ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

3. Колко нежелани реакции сте докладвали до Притежател на разрешението за употреба или до Изпълнителна агенция по лекарствата по време на Вашата практика?

☐ 1-5 пъти
☐ 6-10 пъти
☐ Повече от 10 пъти
☐ Никога

4. Моля, отговорете дали според настоящето законодателство в България, лекарите са задължени да докладват предполагаеми нежелани реакции до Изпълнителната агенция по лекарствата и до Притежателя на разрешението за употреба?

☐ Да
☐ Не
☐ Докладването е задължително само за сериозните нежелани реакции
☐ Докладването е задължително само когато лекарството е ваксина
☐ Докладването е задължително само ако лекарството е с черен триъгълник
☐ Не знам

5. Какви нежелани реакции трябва да се докладват според Вас?

(Моля, опишете с няколко думи)

6. Ако сте докладвали нежелана реакция до Изпълнителната агенция по лекарствата или до Притежателя на разрешението за употреба, искали ли са от Вас да я потвърдите?

☐ Не, защото нямам време
☐ Не, защото нежеланата реакция вече е известна
☐ Не, защото нямам нова информация
☐ Да

7. Ако не сте докладвали нежелана реакция до Изпълнителната агенция по лекарствата или до Притежателя на разрешението за употреба, какви са причините за това?

(изберете една или няколко причини)

☐ Не ми е ясно как трябва да докладвам
☐ Подозираната лекарствена реакция вече е известна
☐ Лекарственият продукт е на пазара от дълго време и е познат
☐ Нямам време
☐ Не смятам, че е важно и има смисъл
☐ Не намерих формуляра
☐ Трудно е да се докладва само подозрение
☐ Друго, какво

8. Кои фактори Ви мотивират най-много да докладвате подозирана нежелана реакция до Изпълнителната агенция по лекарствата или до Притежателя на разрешението за употреба, какви са причините за това?

(Изберете един или няколко)

☐ Пациентът
☐ Сериозност на нежеланата реакция
☐ Сигурен/а съм, че нежеланата реакция е свързана с лекарствения продукт
☐ Това е мое задължение
☐ Неочакваната нежелана реакция не е описана в продуктовата информация на лекарствения продукт
☐ Желанието ми да помогна за предотвратяването на подобни нежелани реакции
☐ Друго /моля опишете/

9. Кои от изброените фактори, биха могли да Ви мотивират да докладвате по-често?

/изберете 1 – 4 отговора/

☐ Напомняне на значението за докладване от време на време /напр. по е-мейл/

☐ Обучение по лекарствената безопасност, по-специално обучение за докладване на подозирани нежелани реакции

☐ Да получа обратна връзка за докладваната от мен реакция

☐ Разбираеми и опростени формуляри за докладване

☐ Да се предостави възможност за автоматично генериране на доклад за нежелана реакция директно от досието на пациента, а не на отделен формуляр

☐ Други стимули за докладване /моля, посочете какви/

10. Имате ли други предложения, които биха могли да доведат до повишена активност при докладването на нежелани реакции?

(ако имате, моля избройте ги)

11. Какъв би бил най-подходящият начин за напомняне за необходимостта за докладване на нежелани реакции

☐ Не смятам, че има нужда от напомняне

☐ Общо напомняне от информационната система /напр. като изскачащ прозорец/

☐ Да получаваме напомняния чрез съобщения по служебния е-мейл

☐ Друго, какво

12. Когато има нова информация за лекарствената безопасност, как получавате информацията за новите рискове, новите предупреждения за лекарствени продукти, с които работите в своето ежедневие?

☐ Получавам писмо за Пряка комуникация с медицинските специалисти от Притежателя на разрешението за употреба

☐ Получавам Обучителни материали от Притежателя на разрешението за употреба

☐ Не получавам нищо

☐ Научавам за тях на конгресите или от медицинските публикации

☐ Редовно проверявам сайтовете на Изпълнителната агенция по лекарствата или на Европейската агенция

13. Обучавани ли сте някога да докладвате нежелани реакции и ако да, кой Ви е обучавал?

☐ Никога не съм обучаван

☐ По време на следването

☐ По време на следдипломни курсове

☐ Обучен/а съм самостоятелно

☐ Посещавал/а съм обучения на Изпълнителната агенция по лекарствата

☐ По друг начин

14. Смятате ли, че Ви е необходимо допълнително обучение за лекарствената безопасност и как да докладвате подозираните нежелани реакции и колко често?

☐ Не мисля, че е необходимо

☐ По едно обучение на две години

☐ Веднъж годишно

☐ По-често, около 4-5 пъти годишно

15. Как бихте предложили да бъде организирано обучението по лекарствена безопасност?

☐ Смятам, че обучението не е необходимо
☐ Под формата на електронна образователна игра
☐ Електронно видео
☐ Обучителна сесия под формата на семинар
☐ Образователна лекция
☐ Друго, какво

16. Били ли сте обучавани за някакви подходи за предотвратяване на нежелани реакции?

☐ Да
☐ Никога

17. В своята практика, винаги ли питате своите пациенти дали приемат други лекарства към този момент и имат ли придружаващи заболявания, преди да вземете решение да предпишете някакво лекарство?

☐ Винаги
☐ Понякога, в зависимост от това дали имам време
☐ Когато се сетя
☐ Не винаги, понякога пропускам
☐ Не ги питам

18. Чувствали ли сте някога вина, ако Ваш пациент е получил нежелана реакция, която сте могли да предотвратите?

☐ Да
☐ Не съм имала такива случаи
☐ Не, това е част от лечението

19. Към какви източници се обръщате, за да опресните знанията за определен лекарствен продукт и научите за нови рискове?

☐ Притежателят на разрешението за употреба
☐ Към брошурата, която са ми доставили
☐ Интернет
☐ Европейската агенция по лекарствата
☐ Изпълнителната агенция по лекарствата
☐ Консултирам се с други колеги
☐ Правя го много рядко

20. Моля, споделете какви са Вашите предложения как процесът на проследяване на лекарствената безопасност да се подобри?

/въпрос по Ваш избор/

Благодаря за Вашето участие!