

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“

Д-р Вили Тодорова Топалова

АВТОРЕФЕРАТ
НА 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

Рецензенти:

Доц. д-р Галинка Иванова Павлова, дм

Доц. Ралица Димитрова Райчева, дм

София, 2024 г.

Дисертационният труд е в обем 126 страници, включително съдържание, библиография и приложения. Използваната литература включва 92 източника.

Номерацията на таблиците, схемите и фигурите в автореферата е запазена, както е в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрения съвет на Катедра по здравна политика и мениджмънт, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при Медицински университет – София.

Научно жури в състав:

1. Проф. Ралица Златанова-Великова, дм – вътрешен член
2. Доц. д-р Галинка Иванова Павлова, дм - вътрешен член
3. Доц. Ралица Димитрова Райчева, дм - външен член
4. Доц. Лилия Василева Перусанова-Павлова, дм - външен член
5. Проф. д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм - външен член

Резервни членове:

1. Доц. Борянка Веселинова Борисова, дм – вътрешен член
2. Проф. Елена Шипковенска, дм – външен член

Публичната защита ще се състои на 15. 04. 2024 г., в заседателна зала на Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при Медицински университет – София, УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“ ЕАД, гр. София, ул. „Бяло море“ № 8.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Деканата на Факултета по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при Медицински университет – София, УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“ ЕАД, гр. София, ул. „Бяло море“ № 8 и на интернет страницата на Медицински университет – София.

Дисертационният труд е в обем 126 страници, включително съдържание, библиография и приложения. Използваната литература включва 92 източника.

Номерацията на таблиците, схемите и фигурите в автореферата е запазена, както е в дисертационния труд.

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 фармаковигиланс 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 (фармаковигиланс), 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 фармаковигиланс 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;
- Анализирание 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 фармаковигиланс (PRAC), който предоставя препоръки относно всички аспекти на фармаковигиланс и управлението на риска;
- ENCePP, Европейската мрежа от центрове за фармакоепидемиология и фармаковигиланс, 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 фармаковигиланс за общественото здраве.

Лекарствена безопасност в Европейската агенция по лекарствата

Законовите изисквания, свързани с Европейска агенция по лекарствата (ЕМА) за система за фармаковигиланс 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 фармаковигиланс с гарантирано качество. Подробните оперативни изисквания на всички задачи на ЕМА за проследяване на лекарствената безопасност, които съставляват фармаковигиланс системата на ЕМА са политиките по фармаковигиланс, 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 дават 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

компания промениха своите съществуващи процеси и системи, за да се придържат към зададените протоколи и стандарти. ЕМА (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 заболяемост 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.

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 (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, варираща 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 организирани сред медицински специалисти 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.**

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 респондентите (n = 48)

Пол	Честота
Мъжки пол	41.50%
Женски пол	58.50%

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

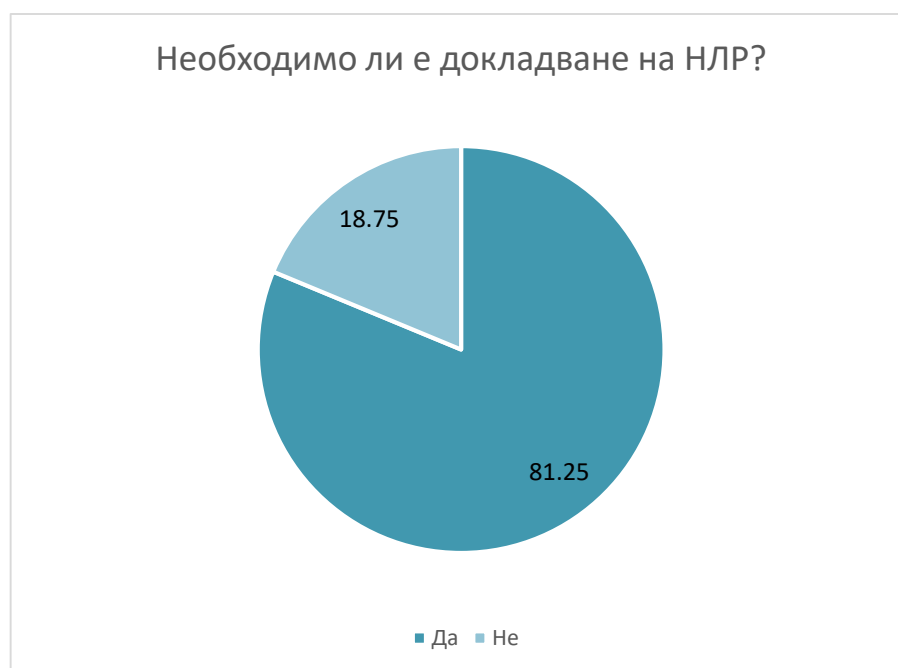
Възраст (в години)	Честота
31 – 40 години	20.75 %
41 – 50 години	41.50 %
51 – 60 години	37.75 %

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 %

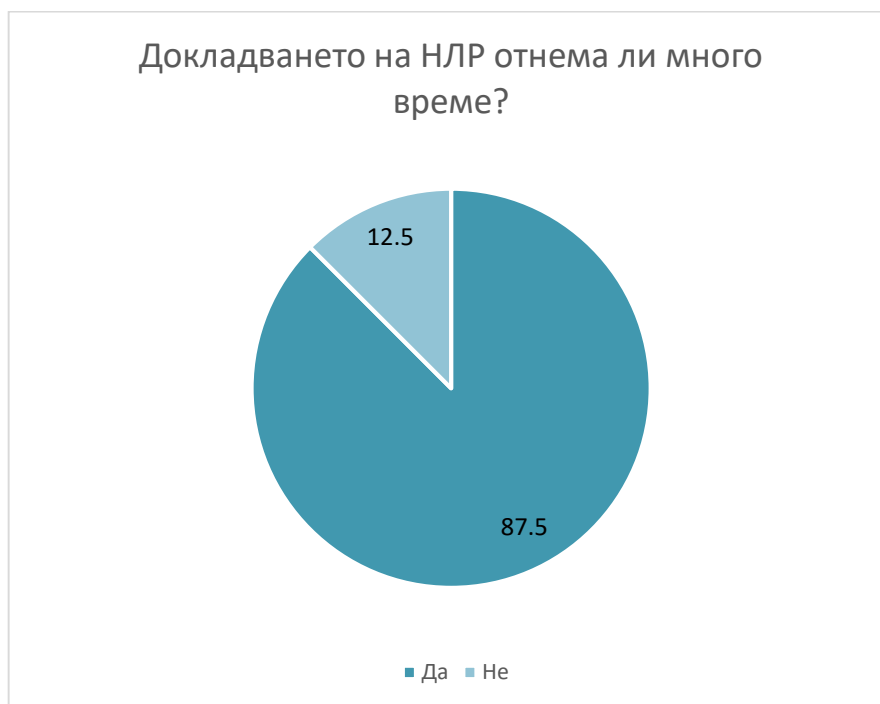
Мненията и осведомеността на лекарите по отношение на лекарствената безопасност и НЛР бяха проучени чрез анкетно проучване, резултатите от което са представени в следващите фигури.

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?



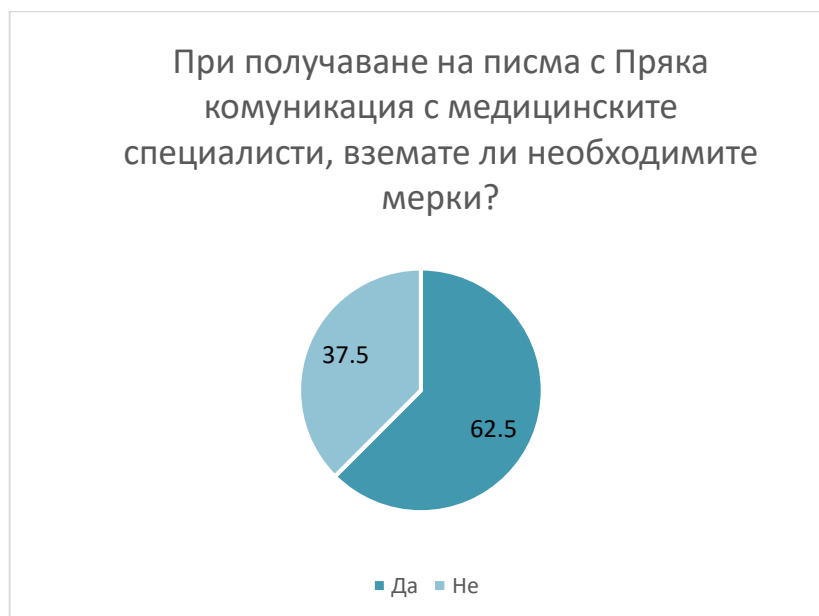
Много лекари признаха, че причината за недокладването на НЛР е свързана с липсата на образование и обучение. 40 (83.33%) категорично отговарят, че такива програми са необходими, а 8 от анкетираните (16.66%) смятат, че са ненужни.

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%.)

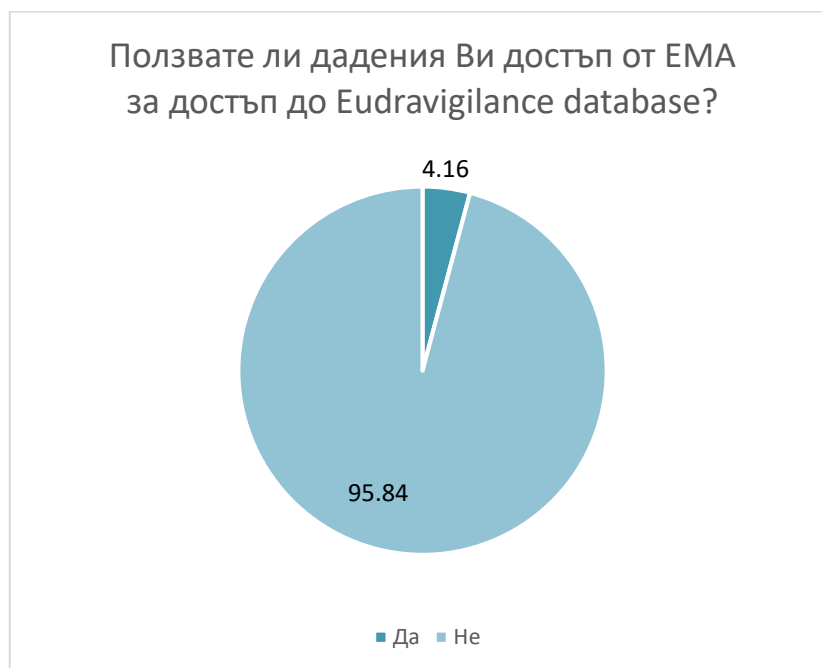
Фиг. 12. Мерки при получаване на писма с „Пряка комуникация“



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

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 анкетираните 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 анкетираните 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%

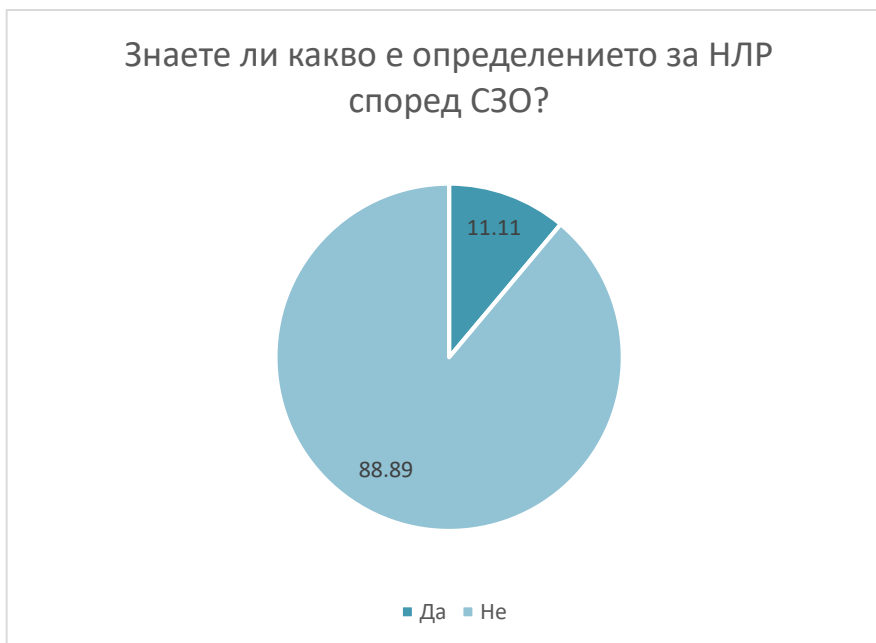
Табл. 5. Разпределение по възраст на респондентите (n = 18)

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)

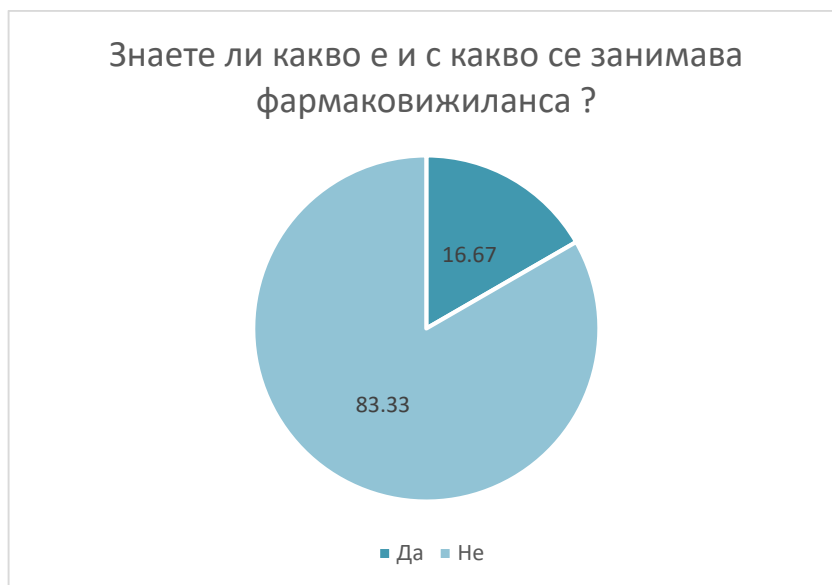
Години трудов стаж	Честота
От 1 до 2 години	16,67 %
От 3 до 10 години	44,44 %
От 11 до 20 години	27,78 %
Над 20 години	11,11 %

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



Само две от анкетираниите 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?



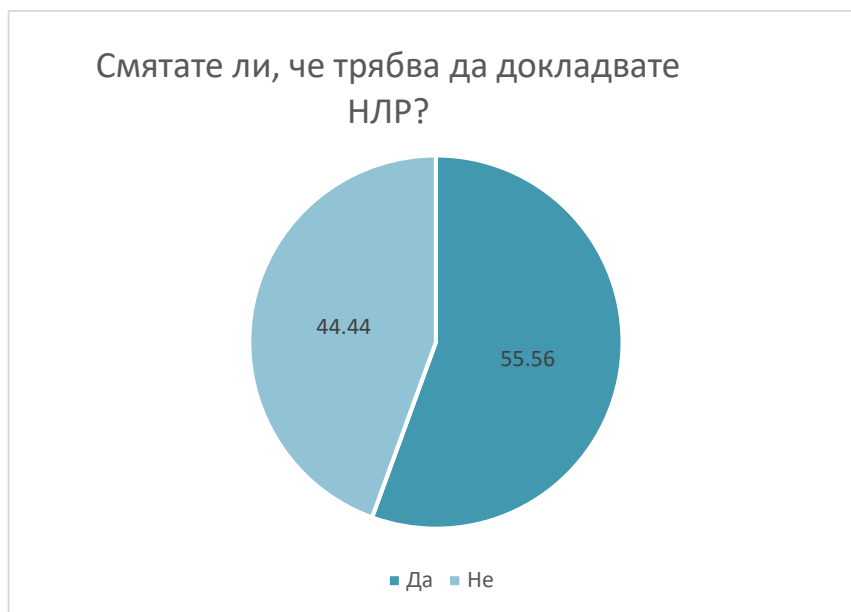
Отговорилите с „да“ са само 3 от анкетираните (16.67%), останалите 15 медицински сестри (83.33%) нямат представа от понятието фармаковижиланс и каква е неговата същност.

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?



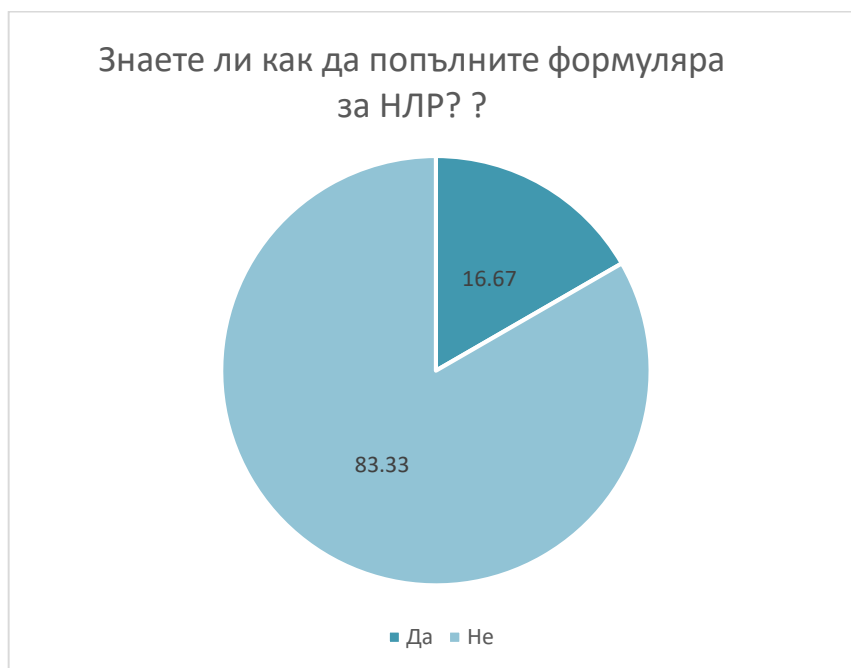
Медицинските сестри имат специфично тълкуване за докладване на НЛР и дават, доста интересна картина, при анализирането на техните отговори. 5 медицински сестри смятат, че са „съобщили за съмнения за НЛР“, когато просто го „докладват“ на лекаря, на старшата медицинска сестра или когато просто я записват 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?



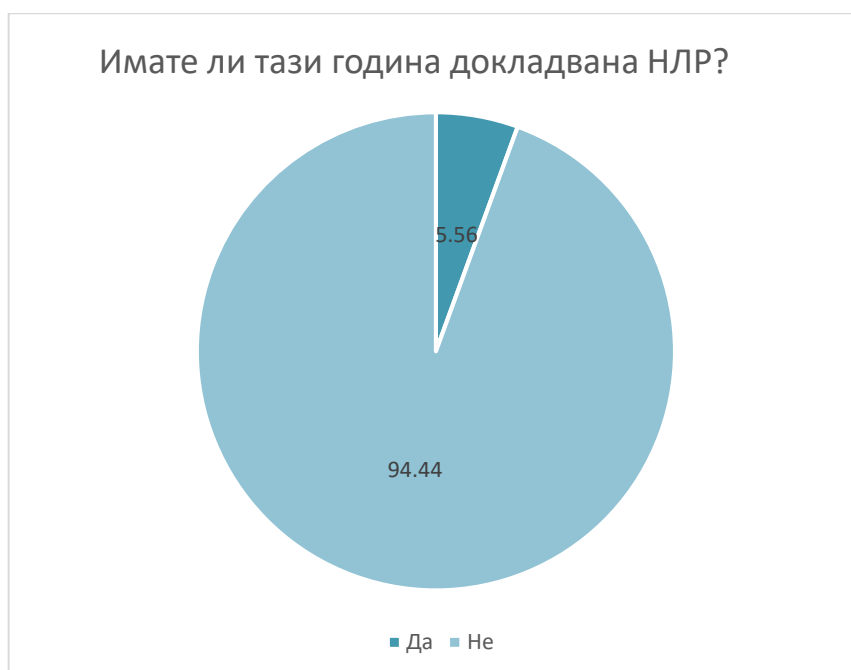
С „не“ са отговорили 11 от анкетираните (61.11%); 7 са дали отговор „да“ (38.89%).

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.

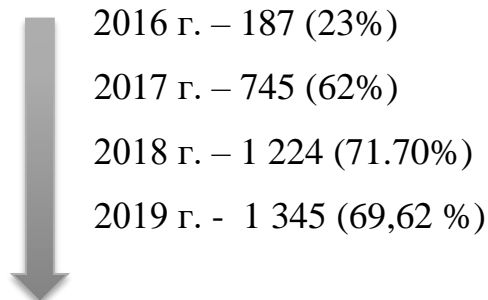
Анализ на получените доклади в ИАЛ

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 лекарствата – 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].



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 отношение 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 фармаковигиланс 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 показва, 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 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 обучение 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.

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.

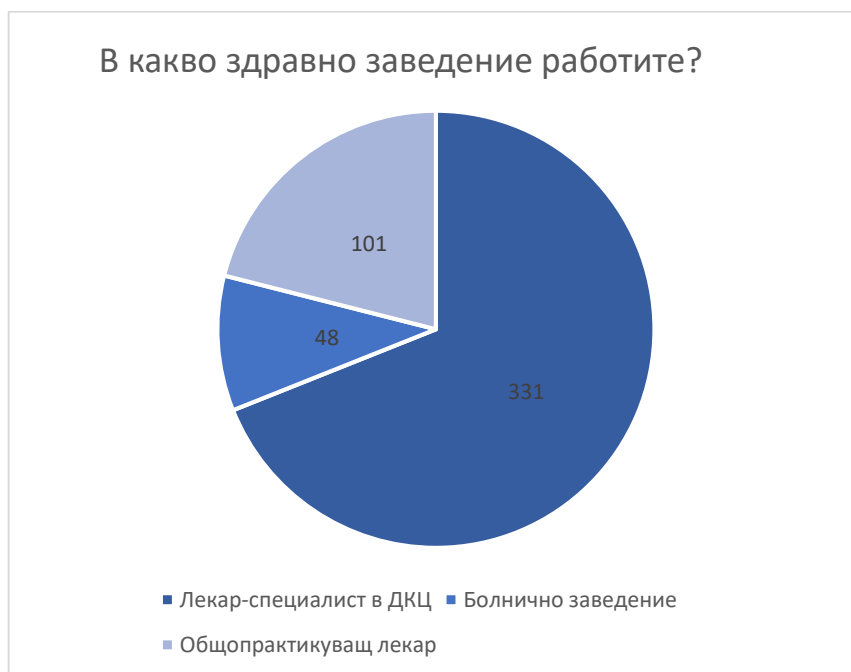
3.1. Демография

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 път.

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.

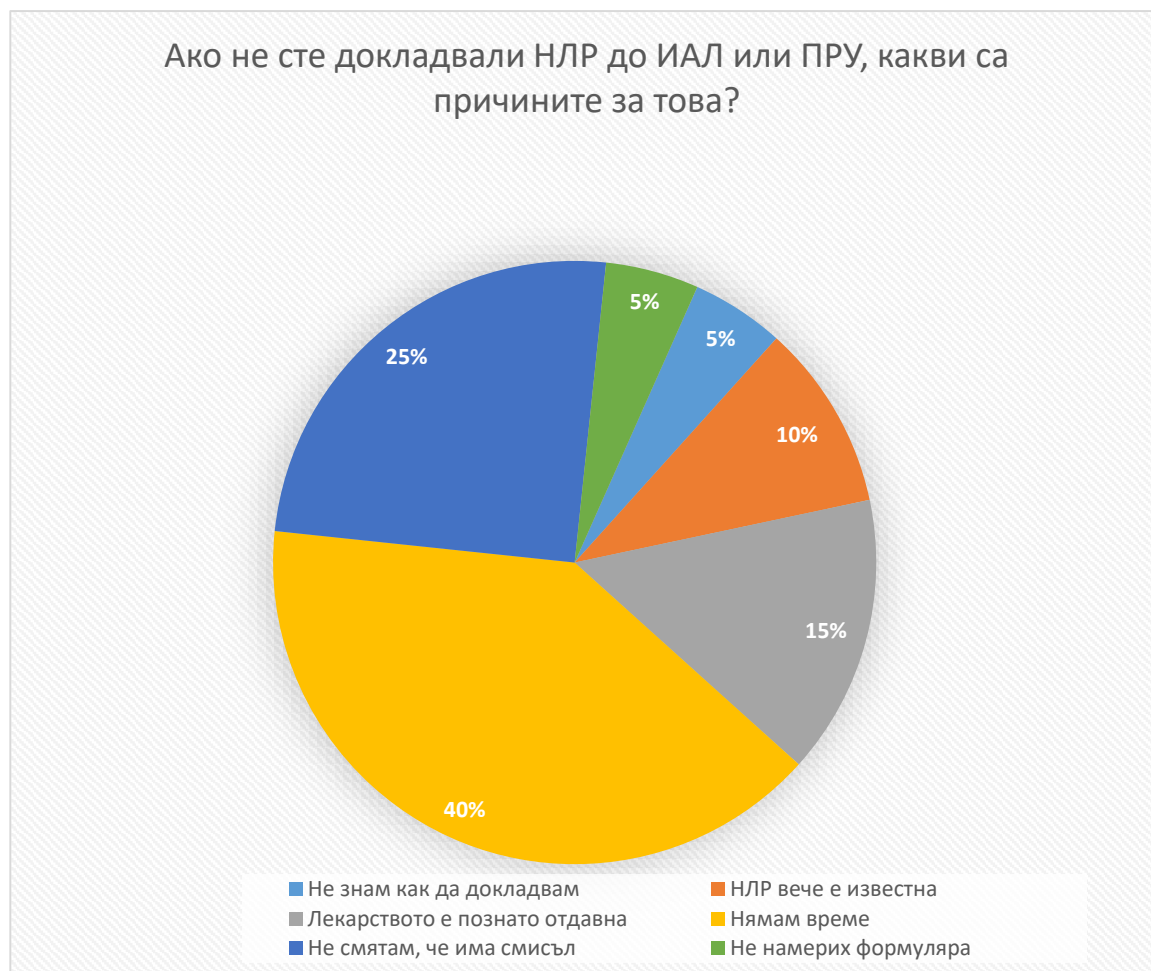
Фиг. 27. Когато сте докладвали НЛР до ИАЛ или ПРУ, искано ли е от Вас потвърждение за случая?



От отговорите на анкетирания 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 анкетираниите 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 е 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 подсецат 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 ДНРС, 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 случаи 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 обосноваваните бяха следните:

- **Обучение веднъж годишно за Лекарствена безопасност** под формата на семинари или по друг подходящ начин.
- ПРУ да изготвят специална **атраaktivна, 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.

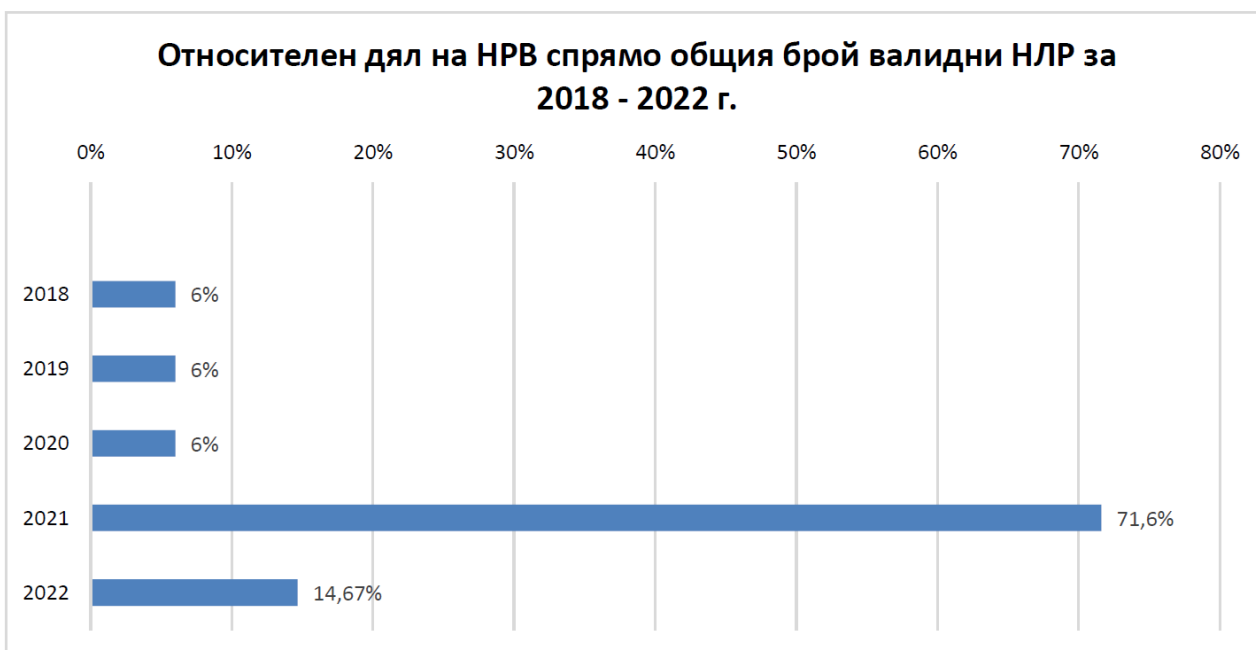
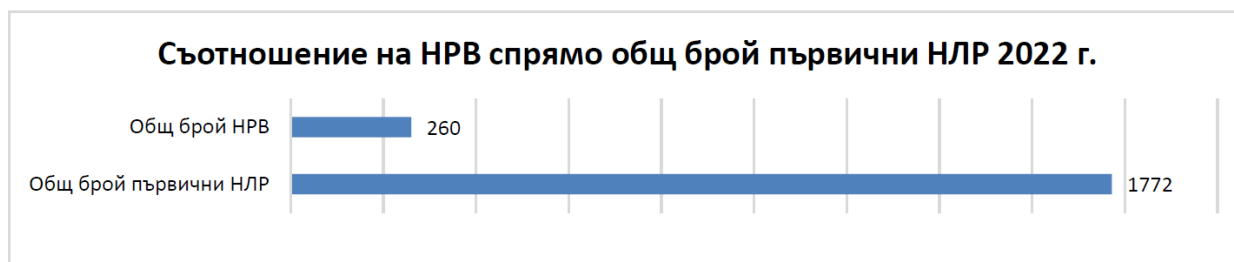
Графиката по-долу представя динамиката в съобщителната активност за последните 5 години.



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 поствакцинални 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 отношение 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 заболяемост, 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 фармаковигиланс.
- ✚ 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 ЕМА достъп до Eudravigilance database и
- ✚ Едва 4.16% са осведомени за решенията на Комитета по лекарствена безопасност - PRAC към ЕМА.
- ✚ 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 анкетирания 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 попълно 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 показва, 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 (ДНРС), 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 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) респондентите предлагат следното: Вторият по брой отговорили обосновано имаха препоръка ПРУ да изготвят специална атрактивна, не много голяма, брошура – 1-3 страници, която да ги подсеца за докладване на НЛР и най-важните рискове при определени групи пациенти, която може да се изпраща и чрез имейл.

СПИСЪК НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ

1. **Топалова В.**, Д. Сиджимова, Т. Бенишева. Социально-значимые аспекты побочных действий лекарств среди пожилых людей. VIII Международная научно-практическая конференция „Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности“. 3-5 октября 2019 г., г. Улан-Удэ, с. 250-251
2. **Топалова В.**, Д. Сиджимова, Т. Бенишева. Управление на сигнали за нежелани лекарствени реакции. Сп. Здравна политика и мениджмънт, бр. 4, 2019, с. 58-63
3. **Топалова В.**, Д. Сиджимова, Т. Бенишева. Нагласи на медицински специалисти за докладване на нежелани лекарствени реакции. Сп. Здравна политика и мениджмънт, бр. 1, 2020, с. 28-35
4. Benisheva T., **V. Topalova**, D. Sidjimova. Pharmacovigilance – Role and Importance. Basic & Clinical Pharmacology with Toxicology. APCO. 2021, стр. 446 – 449
5. Sidjimova D., T. Benisheva, **V. Topalova**, V. Petkova. Medical Doctor’s Attitude to the Adverse Drug Reactions Reporting in Bulgaria. Pharmacia. Received 9 November 2023 ♦ Accepted 14 November 2023. Journal Impact Factor: 1.1 ISSN 2603-557X (online) (Под печат)