



Нежелани лекарствени реакции

Д-р Мария Попова,¹ маг. фарм. Александър Янков²

¹Изпълнителна агенция по лекарствата

²Директор на Изпълнителна агенция по лекарствата

Въведение

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

Цел

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

Материали и методи

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

Обсъждане

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

✦ Изпитванията върху животни не могат автоматично да се екстраполират върху хора.

✦ В провежданите в експериментална фаза клинични изпитвания броят на пациентите може да достигне 3000–5000 души, но тази експозиция не позволява статистически сигурно разпознаване на реакция с честота на поява под 1 на 1000, а отвъд границата на тази честота могат да се появят много тежки реакции.

✦ Продължителността и условията на провеждане на клиничните изпитвания са ограничени в сравнение с тези в реалната клинична практика.

✦ При клинични изпитвания не могат да бъдат обхванати достатъчно представители от различни възрастови групи; болните със съпътстваща патология/терапия, бременните и кърмещите често са сред изключващите критерии.

✦ Необходимостта лекарството да достигне бързо до болния при някои болестни състояния, за които няма лечение или наличните възможности са незадоволителни, става причина за ускорено разрешаване, „под условие“. Разрешение под условие означава, че след навлизането в практиката е необходимо да се провежда засилено наблюдение за уточняване на профила на безопасност.

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

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



или за възстановяване, корекция или модифициране на физиологична функция.⁴

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

Описани са следните видове нежелани лекарствени реакции:³

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

Пример – стомашно-чревна гразнене при употреба на НСПВС, обусловено от механизма на действие на този вид лекарства – потискане на простагландиновата синтеза. НЛР е резултат от намаляване на простагландините с протективно действие върху стомашната лигавица.

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

Пример – Малигнена хипертермия при лечение с невролептици.

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

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

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

Пример – Тардивна дискинезия при употреба на антипсихотици.

Тип E – Реакции при спиране на лечението.

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

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

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

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

10 несъстоятелни причини да не се съобщават подозирани нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Съществуват редки и много редки по честота нежелани лекарствени реакции, които са тежки и следователно важни за идентифициране. Те могат да не се срещнат в практиката на всеки лекар. Развитие на фармакогенетиката показва, че има индивиди с генетична предиспозиция за поява на дадена нежелана реакция и опитът с генетично-различни пациенти не може да се счита за показателен. Не бива да се забравя, че подозрението за роля на лекарствения продукт съществува, ако няма друга правдоподобна причина и времевата връзка не го отхвърля.²

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

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

Адрес за изпращане на Вашите съобщения: Изпълнителна агенция по лекарствата

София 1303

ул. „Дамян Груев“ № 8

тел. 02/890 34 34

e-mail: pharmacovig@bda.bg

online: www.bda.bg/

Формуляр за нежелани лекарствени реакции

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

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

След присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. всички съобщения задължително се изпращат в европейската база данни за нежелани лекарствени реакции – Eudra Vigilance. Тя е огромна база данни, в която съобщението на всеки медицински специалист има реална възможност да участва в генерирането на сигнал. По тази причина смисълът от изпращане на съобщения днес е значително по-голям.⁵

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

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



Ето някои примери:

Комбинираните хормонални контрацептиви имаха одобрена индикация лечение на остеопороза, но след обобщаването на резултатите от дългосрочни проучвания за рисковете от рак на гърдата, яйчниците и ендометриума и вено-тромботични инциденти, те се превърнаха в средство на втори избор и на практика загубиха ролята си в лечението на остеопорозата.⁶

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

Значение за терапевтичната практика на нови данни за безопасността на лекарствата

Клопидогрел и взаимодействие с инхибитори на протонната помпа⁶

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

Сибутрамин – суспендиране (временно прекратяване) на решението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи сибутрамин⁶

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

Нимезулид – последни препоръки за безопасност във връзка с риска от хепатотоксичност⁶

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

Гадолиний-съдържащи контрастни вещества за магнитнорезонансна образна диагностика – класификация според риска за развитие на нефрогенна системна фиброза⁶

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

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



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

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

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

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

Заклучение

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

Литература

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