



История на проследяването на лекарствената безопасност в България

Д-р Мария Попова

Директор дирекция „Контрол на лекарствената употреба“
към Изпълнителна агенция по лекарствата

Дългогодишната история на медицинската практика недвусмислено показва, че проследяването на лекарствената безопасност е компонент на правилно провежданото лечение. След поредица от по-леки и по-тежки неблагоприятни, свързани с лекарства, е осъзнат фактът, че доказването и проследяването на лекарствената безопасност трябва да бъде поставено на строго научни основи, че трябва да се създаде постоянна бдителност за дългосрочно проследяване на тази безопасност. Започва създаване и непрестанно усъвършенстване на правилата и изискванията за предрегистрационна проверка на лекарствата, възникват и системите за постмаркетингово проследяване на безопасността.

Систематичното събиране на спонтанни съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции започва във Великобритания през 1964 г. със системата „Жълта карта“, към която днес са се присъединили над 60 страни, между които и нашата. Още в тези ранни години от развитието на бдителността за нежелани ефекти при употребата на лекарства България демонстрира политическа воля да обхване проблема. През 1971 г. със заповед №3977 на министър Д-р А. Тодоров, оглавяващ тогавашното Министерство на народното здраве, бива създаден Координационен център по изучаване на страничните и късните действия на лекарствените средства. Центърът се създава към Държавния институт за контрол на лекарствените средства (ДИКАС, по-късно НИЛС – приемник на когото днес е ИАЛ). Заповедта на министъра включва задължението да се сумират клиничните наблюдения по страничните действия на лекарствените средства, провеждани в университетските клиники, ИСУЛ, научните институти, РНПИСМП „Пирогов“, токсикологичния център и околните болници, като се използват изработените от центъра анкетни карти за първична регистрация на лекарствените увреждания. Въз основа на клиничните наблюдения се предвижда задължение да се организират и целенасочено провеждат опитни моделни изследвания за изясняване механизмите на страничните действия на лекарствените средства, да се търсят антидоти и функционално антагонистични средства за отстраняване на страничните действия и да се осъществява забрана на вредно действащите лекарствени средства. Координационният цен-

тър трябва да информира всяко тримесечие ДИКАС и да известява чрез служебния бюлетин на МЗ и печата резултатите за наблюдаваните странични действия и мерките за тяхното отстраняване. Заповедта предвижда да се създаде Научен консултативен съвет към Центъра в състав: директор на ДИКАС, членове на ДИКАС, завеждащ токсикологичния център РНПИСМП „Пирогов“ и представител на министерството на тежката промишленост. Към центъра се създава информационно бюро в състав: фармаколог, фармацевт, кореспондент чужди езици и машинописец-регистратор, който да извършва цялата оперативно-техническа работа. Задължение получават и всички институти и клиники, които провеждат клинични изпитвания на новите лекарствени средства – те трябва да изпращат до Центъра за странични действия на лекарствата към ДИКАС сведения за наблюдаваните странични действия по утвърдените анкетни карти. Токсикологичният център при РНПИСМП „Пирогов“ и всички методично ръководени от него звена, околните болници в Плевен, Толбухин (днес Добрич) и Бургас трябва да извършват системни наблюдения по страничните действия на лекарствата и срочно да уведомяват Центъра след констатиране на лекарствено увреждане със съответно попълнени регистрационни карти. Експерименталните моделни проучвания на страничните действия и късните последици на лекарствените средства се извършват от научната група на ДИКАС, катедрата по експериментална и клинична фармакология при ИСУЛ; катедрите по фармакология при ВМИ – София, Варна и Пловдив; токсикологичния център при РНПИСМП „Пирогов“, експерименталните сектори на НИИ, изучаващи лекарствените средства в други аспекти. Ректорите на ВУЗ, директорите на НИИ, началниците на околните здравни отдели, главните лекари на околните и градските болници, околните аптечни предприятия и контролно-аналитичните лаборатории се задължават да оказват най-активно съдействие по изпълнение на заповедта. Към заповедта има публикувана карта за регистрация на страничните действия, която включва: основни данни за болния и подозираното лекарство; продължителност на лечението и начин на употреба; показания за прилагане на лекарствата; характер на настъпилите увреждания; начало на реакцията и време на появата ѝ



спрямо началото на лечението; резултати от параклиничните изследвания, вкл. за ензимопатии; информация за други лекарства, давани заедно или непосредствено преди появата на страничните реакции; потенциално токсични средства, на които болният е бил подложен (радиация, индустриални и земеделски агенти, козметика и хранителни продукти); данни за предходна употреба на подозираното лекарство с уточняването кога е било употребявано; данни за лечението на увреждането и изхода на заболяването, информация за източника на закупуване/снабдяване с подозираното лекарство.¹

Времето доказва, че пълноценната активност по проблема лекарствена безопасност изисква не само полагане на начало, но създаване и възпитаване на философия; изработване и разгръщане на стратегия; обхващане на всички участници в лекарствения сектор – производители, пациенти, лекари, фармацевти, осъществяване на непреставаша информационна активност.

През 1974 г. заповедта за създаване на цитирания координационен център бива заменена с нова „Заповед №4626 за предпазване на населението от лекарствени увреждания, неправилно използване на лекарствените средства и в духа на резолюцията на XVIII Обща сесия на Световната здравна организация с цел правилното организиране и ръководство на проблема за събиране, оценка и съхранение на информацията за неблагоприятни странични лекарствени реакции на територията на Народна република България“.

С тази заповед се създава Комисия за лекарствена безопасност към Държавния институт за контрол на лекарствените средства, която е съвещателен орган на министерството на народното здраве. Към Медицинска академия, окръжните болници, градските болници, държавното аптечно обединение и неговите погрозделения се създават звена за регистрацията и наблюдение на страничните действия на лекарствата и дейността им се регламентира с правилник. Комисията, която се свиква най-малко три пъти годишно, е натоварена да събира, обработва, оценява и съхранява данните за страничните действия. На основание на тази информация тя е натоварена да предлага осъществяване на адекватни регулаторни мерки и да информира здравната общественост по проблема. Задължение на комисията е да изпраща периодично информация до СЗО за регистрираните неблагоприятни лекарствени реакции в България. Комисията е натоварена също със задачата да възлага на клинични или експериментални звена извършване на допълнителни наблюдения или опити за изясняване на получената информация; да разработва и усъвършенства методи за откриване, регистрацията и оценка на страничните действия на лекарствените средства.

В заповедта е поставено изискването „Всички случаи на регистрирани странични лекарствени реакции да бъдат съобщавани на Комисията за лекарствена безопасност чрез формуляр Съобщение за странични реакции на лекарственото средство, който да влезе в отчетните форми на Министерството на народното здраве. Формулярът се изпраща на адреса на Държавния институт за

контрол на лекарствени средства – бул. „Вл. Заимов“ №26. Личният състав на комисията включва изявени специалисти в научната сфера – професори, доценти и други научни кадри, ръководители на различни катедри и центрове в страната и се председателства от проф. Атанас Малеев. Сред именитите ѝ членове следва да се отбележат: проф. Ниньо, проф. П. Добрев, проф. ИВ. Темков, проф. Ал. Моноу, проф. ИВ. Георгиев, доц. Г. Нешев, В. Мицов, г-р Мендизова (днес проф. Мендизова), проф. Е. Минков. Към комисията е включен и представител на българската фармацевтична индустрия. Зам. председател е директорът на ДИКАС.²

Този начален период на създаване и укрепване на дейността по лекарствена безопасност в България се свързва с едно голямо име в българската медицинска наука и в частност фармакологията и лекарствената регулация – името на професор Раду Овчаров. Той оглавява Държавния институт за контрол на лекарствени средства от 1963 г. В продължение на 20 години. Под негово ръководство институтът укрепва, развива се и завоюва научен авторитет. Днес, когато голямото и растящо значение на проблема лекарствена безопасност е признато от целия свят, с благодарност осъзнаваме далновидността на проф. Овчаров, който още в тези ранни години превръща в приоритет проследяването на страничните действия на лекарствата. Една от големите му заслуги е създаването на група за изучаване на страничните действия на лекарствата към института. Тази група поддържа контакти и получава редовна информация от координационния център по странични действия към Световната здравна организация. Поддържат се връзки и с редица други национални центрове като австрийския, ирландския, шведския и Food and drug administration на САЩ. През този период са особено интензивни и взаимоотношенията с националните центрове на страните-членки на СИВ (Съвет за икономическа взаимопомощ). През 1975 г. България официално се присъединява към международната програма за проследяване на нежелани лекарствени реакции към СЗО. С това свое решение тя изпреварва много страни: Белгия (1977), Франция(1986), Чехия (1992), Унгария (1990) и др. Връзката със създадения през 1978 г. център за проследяване на лекарствената безопасност в Упсала, Швеция – УМС (Uppsala Monitoring Centre), през годините до днес е гаранция за участието на България в световната борба за здраве, опора за нейната последователна политика в областта на лекарствената безопасност. На помощта на СЗО дължим многобройни безплатни ръководства и помагала; продължителни безплатни абонаменти за информационните издания, посещения на експерти в страната и спонсориране на участие на наши експерти в някои от обучителните курсове към СЗО.

Сериозната международна активност се съчетава с изключителна вътрешна национална активност. Връзката на националния център за проследяване на странични действия към ДИКАС с академичните среди е важна характеристика за периода. Съвместно с изтъкнати български специалисти в медицината се извършват проучвания на кожни заболявания, причинени от лекарствени средства, на увреждания от общи анестетици у работещи в операционния блок, на риска от увреждане на левкопоезата



при употреба на метамизол (аналгин) и др. Насочено са изследвани страничните действия на гамаглобулина, бусколизина. Извършва се експериментална работа по тератогенното действие на лекарствата, по въздействието на плазмозаместителите, бета-блокери и някои невротропни средства.³

През 1975 г. ДИКАС започва издаването на безплатно разпространявани бюлетини, предназначени за здравните специалисти „Странични действия на лекарствени средства“.⁷ В тях се публикуват статии, припомнящи и обобщаващи актуалните познания за странични действия на основните групи лекарства, използвани в практиката, поместват се и обзорни статии, които целят принципното изясняване на постмаркетинговата лекарствена безопасност – нейната роля и значение за развитието на научните познания и посланията за практиката. Издаването на тези бюлетини продължава и днес – техен приемник е бюлетинът „Нежелани лекарствени реакции“, издание на ИАЛ. През годините формата, наименованието, дизайнът на тези бюлетини се менят: „Странични лекарствени реакции“, „Странични лекарствени ефекти“, „Странични действия на лекарствени средства“, „Сигнал“. От 1995 г. до днес те се разпространяват под името „Нежелани лекарствени реакции“.

През 1996 г. излиза сборникът „Лекарствени средства и бременност“, а през 1997 г. „Нежелани реакции, най-често предизвиквани от съответните лекарства“. Всички издания, предназначени за здравните професионалисти, се разпространяват безплатно.

През 1995 г. Катедрата по клинична фармакология, ДУБ „Царица Йоанна“, провежда проучване с цел установяване на отношението на лекарите в страната към съществуващата система за оповестяване на нежелани реакции към лекарства с оглед нейното усъвършенстване. Проучването е проведено посредством анкетиране на 300 лекари, подбрани чрез рандомизация. На поставените въпроси отговарят 187 лекари или 62.3% от анкетираните. 67.9% от анкетираните посочват като причина за несъобщаване на нежелани реакции своята неинформираност за начина на оповестяване. 36.6% считат, че разрешените за употреба лекарства са с гарантирана безопасност и 17.8% не се включват в системата за оповестяване поради голяма заетост. Обяснимо е разочарованието, с което се посрещат резултатите от тази анкета. Те дават нов тласък на полаганите интензивни усилия от тогавашния състав на НИЛС, ръководен от проф. Г. Генчева, а малко по-късно от д-р Ж. Мирчева (понастоящем доцент), в големите и дългосрочни усилия за интеграция към европейските норми и стандарти във всички направления на лекарствената регулация.

Важна е ролята на първия закон за лекарствата в България – Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина (ЗЛАХМ), приет през 1995 г. Той поставя отдавна необходимите правила на законова основа и стъпка по стъпка променя, включително чрез своите по-нататъшни актуализации, разбирането за лекарствена регулация на всички участници във фармацевтичния сектор.

Проследяването на лекарствената безопасност в този закон е обект на чл. 95, който гласи: Министерството на здравеопазването чрез Изпълнителната агенция по лекарствата организира система за регистрация, анализ и общение на нежеланите лекарствени реакции, както и за лекарствените взаимодействия, възникнали при употребата на лекарствените продукти.⁵

От голямо значение за развитието на българската лекарствена регулация и в частност постмаркетинговата безопасност е създаването през 1997 г. на обединението CADREAC. CADREAC (Collaboration Agreement of Drug Regulatory authorities in European Union Associated Countries) е неформално обединение на регулаторни органи на държавите, кандидатки за членство в Европейския съюз (ЕС). Чрез създаването му се цели улесняване прилагането на европейските стандарти; създаване на подходяща регулаторна атмосфера, която да улесни процеса на присъединяване на новите страни; улесняване на навлизането на процедури по взаимно признаване; създаване на форум за дискусии по стратегията за присъединяване. Активното сътрудничество на държавите в обединението и Европейската агенция по лекарствата (EMA, днес EMA) довежда до въвеждане на общоприета опростена процедура за разрешаване на регистрираните по централизирана процедура в ЕС лекарствени продукти. Споразумението предвижда пълен обмен на информацията по безопасност за тези продукти и отваря за пръв път вратите на комитетите и работните групи на EMA за представители на страните от CADREAC.⁸

През 1998 година експерти от ИАЛ провеждат отново анкета с лекари, заемащи ръководни длъжности в здравната система на България. Анкетирането става в хода на обучение в серия от курсове на тема „Здравна политика и системи на здравеопазване, икономика на здравеопазването, мениджмънт на здравеопазването и информатика в здравеопазването“. Анкетираните са 244 лекари, участници в тези курсове от Търновска област. Резултатите от анкетата показват, че познанията на лекарите в областта на лекарствената безопасност са значително по-добри. За разлика от резултатите от анкетата през 1995 г., процентът на лекарите, които не знаят как да съобщат нежелана лекарствена реакция, е намалял до 26%, а тези, които считат, че не следва да се очакват проблеми с безопасността от разрешени за употреба лекарства, също е намалял до 7.7%. Болшинството от лекарите – 53.2%, не участват в системата за съобщаване на нежелана реакция, защото не са напълно убедени, че реакцията се дължи на лекарството. 17.6% не съобщават, защото се страхуват, че реакцията може да се дължи на грешка в лечението. Въпреки че анкетата дава надежда за промяна на общата грамотност по проблема лекарствена безопасност, остава изводът, че е необходима още много разяснителна дейност на всички нива – от академичните среди в хода на обучението на студентите и следдипломната квалификация; от формиращите лекарствената политика на болничните и извънболнични здравни заведения; от регулаторната институция чрез перманентните промоционни активности по този проблем.



Важна роля в методичното обучение на специалистите от ИАЛ по проблемите на лекарствената безопасност се дължи на участието в европейската програма PURF, а по-късно на поканата за участието в работните срещи на групата по лекарствена безопасност към ЕМЕА.

PURF (Pan-European regulatory forum on pharmaceuticals) е европейски форум по регулаторните въпроси, касаещи лекарствените продукти. Този форум стартира през юли 1999 г. и неговата основна цел е да помогне на присъединяващите се към ЕС страни да постигнат хармонизация с европейските стандарти и да са в състояние да отговорят на изискванията, наложени във фармацевтичния сектор. Кратко време след създаването си, PURF надхвърля поставената цел и се превръща във важен форум за самите страни членки, на който се обсъждат всички проблеми за хармонизация в съюза. Форумът се превръща в нещо повече от едностранно обучение. Анализите на наблюдателите показват, че събрани заедно, страните от Европейския съюз и кандидат-членките се учат един от друг. Един от приоритетите на този форум е лекарствената бдителност, определена като витален за обществото проблем, свързан с продължителното наблюдение на лекарствени продукти след тяхното разрешаване (във фазата на маркетингането).

Актуализацията на ЗЛАХМ, направена през 2000 г., е характерна с поставянето на строги изисквания към индустрията за проследяване на лекарствената безопасност. Чл. 30а от закона задължава притежателите на разрешения за употреба да подават спешни и периодични доклади за наблюдаваните нежелани лекарствени реакции към ИАЛ. Наредба №26 от 11 август 2005 г. поставя изисквания за определяне на квалифицирано лице по лекарствена безопасност от всеки притежател на разрешение за употреба; определя задълженията на квалифицираните лица и разгръща изискванията по подаването на спешни и периодични доклади за безопасност от индустрията.⁶

Покана за включване на български експерти в редовните съвещания на работните групи на ЕМЕА и в частност на групата по лекарствена безопасност бива отправена през септември 2003 г., а от септември 2005 г. участието на България бива финансирано по линия на програма PHARE. Тези срещи дават възможност за предварително запознаване с европейската нормативна уредба; тълкуване и изграждане на общи документи; превръщат се в средство за поставяне на проблеми по безопасността на лекарствени продукти; представляват мощен и ефикасен инструмент за хармонизация на информацията по лекарствена безопасност. България получава и използва в своята регулаторна дейност всички решения на ЕМЕА, касаещи лекарства, разрешени по централизирана процедура и всички финални становища след стартирани арбитражни процедури за друг тип лекарствени продукти. Прес-съобщенията на ЕМЕА по проблемите на лекарствената безопасност се превеждат и предоставят на интернет-страницата на ИАЛ с подходяща адаптация за страната и адресати – здравни професионалисти, пациенти и индустрия.

След приемането на България за член на Европейския съюз от 01.01.2007 г., европейските регламенти вече са с пряко действие. От особено значение за проследяването на лекарствената безопасност е регламент 726/2004,

който определя създаването на ЕМЕА; централизираната процедура за разрешение и Европейската база данни за нежелани лекарствени реакции EudraVigilance. Тази база данни включва над 1500 000 съобщения за нежелани лекарствени реакции и темпът на нарастване е с 10 000–15 000 съобщения месечно.

На 13.04.2007 г. е приет новият „Закон за лекарствени продукти в хуманната медицина“. В този закон проследяването на лекарствената безопасност за пръв път е обект на цяла глава – глава 9. Новият закон и наредба № 2 за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодичните доклади за безопасност са регулаторната рамка на България като държава-членка на Европейския съюз.

През юни 2007 г. ИАЛ започва пълноправно партньорство в европейската система Eudra Vigilance за електронен обмен на информация по лекарствена безопасност. Това означава пълен достъп до базата данни EudraVigilance; изпращане на всички случаи от територията на България в изисквания E2VM формат; общностна система за генериране на сигнал, в която участват всички български случаи.

След 2007 г. историята на Европейската политика в проследяването на лекарствената безопасност е история и на България. На 15.12.2010 г. Европейската комисия приема голям пакет промени в това направление. Те са отразени в Директива 2010/84 и Регламент 1235/2010. Влизането в сила на тези промени е през юли 2012 г. С приемането им ще се напишат нови страници в историята на проследяване на лекарствената безопасност, страници, които да покажат ясни роли и отговорности на партньорите; проспективен подход; обвързване на рисковете и ползите; въвличане на пациентите в проследяването на безопасността; увеличаване на прозрачността.^{9, 10}

Литература

1. Министерство на народното здраве Заповед № 4626 София, 29.VII.1971 г.
2. Министерство на народното здраве Заповед № 3977 София, 01.VIII.1974 г.
3. Проф. Р. Овчаров Странични действия на лекарствени средства София 1980.
4. В. Влахов, Н. Бакрачева Ефективност на системата за оповестяване на нежелани реакции към лекарствени средства в Р. България Съвременна медицина год. XL VIII, кн. 5/97.
5. Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина.
6. Наредба №26 от 11.VIII.2005 г. за изискванията и данните относно наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, условията и реда, както и честотата на подаване на информация за проследяване и оценка на безопасността на лекарствени продукти.
7. Държавен институт за контрол на лекарствени средства Странични действия на лекарствени средства София 1975 г.
8. Proceedings of the first meeting of the Drug Regulatory Authorities in CEEC Sofia, Bulgaria 12–14.VI. 1997.
9. Directive 2010/84EU of the European parliament and of the council of 15.XII.2010.
10. Regulation 1235/2010 of the European parliament and of the council of 15.XII.2010.