

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ  
КАТЕДРА ПО СОЦИАЛНА МЕДИЦИНА И ОРГАНИЗАЦИЯ НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**



*PROSPERITAS VESTRA FINIS NOSTRA!*

**БОГДАН ЯВОРОВ КИРИЛОВ**

**ПРОСЛЕДЯВАНЕ БЕЗОПАСНОСТТА НА ВАКСИНИ СРЕЩУ  
COVID-19 – АНАЛИЗ НА СЪОБЩЕНИЯТА ЗА НЕЖЕЛАНИ  
ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ В БЪЛГАРИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертационен труд  
За присъждане на образователна и научна степен «Доктор»

Научна специалност:  
«Социална медицина и организация на здравеопазването и  
фармацията»

Научни ръководители:  
**Проф. д-р Клара Докова, д.м.**  
**Доц. Евгени Григоров, д.м.**

**Гр. ВАРНА  
2022 г.**

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедра „Социална медицина и организация на здравеопазването“ при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и насочен за защита пред Научно жури.

Дисертационният труд е представен на 159 страници и е онагледен с 15 таблици и 24 фигури.

Библиографската справка включва 172 цитирани литературни източници.

Научно жури:

Председател:

Проф. Искра Мирчева, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Мила Власковска, д.м.

Проф. д-р Пламен Димитров, д.м.

Доц. Христина Лебанова, д.ф.

Вътрешни членове:

Проф. Искра Мирчева, д.м.

Доц. Евгени Григоров, д.м.

Резервни членове:

Доц. Сава Огнянов, д.ф.

Доц. д-р Наталия Ушева, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 17.02.2023 г. от 14:00 часа на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, както и на официалния сайт на университета.

Използвани съкращения .....	4
I. Въведение.....	5
II. Цел, задачи и работни хипотези .....	6
<i>Цел</i> .....	6
<i>Задачи</i> .....	6
<i>Работни хипотези</i> .....	7
III. Методика на проучването .....	7
<i>Анализ на НЛР</i> .....	7
<i>Документален метод</i> .....	11
<i>Статистически методи</i> .....	13
IV. Резултати и обсъждане.....	15
<i>Законодателна рамка за лекарствената безопасност в България</i> .....	15
<i>Национална система за събиране на съобщения за НЛР</i> .....	18
<i>Динамика на съобщенията за НЛР в базата на ИАЛ</i> .....	28
<i>Системи за съобщаване на НЛР в Европа</i> .....	58
<i>Обсъждане</i> .....	66
<i>Ограничения и силни страни</i> .....	72
V. Изводи .....	73
<i>Заключение</i> .....	73
<i>Изводи</i> .....	74
VI. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд.....	77

## **Използвани съкращения**

ЕК – Европейска комисия

ЕС – Европейски съюз

ЗЛПХМ – Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина

ИАЛ - Изпълнителна агенция по лекарства

ЛБ – лекарствена безопасност

ЛП – лекарствен продукт

МЗ – Министерство на здравеопазването

НЛР – Нежелани лекарствени реакции

ПЛБ – проследяване на лекарствената безопасност

ПРУ – Притежател на разрешение за употреба

СЗО – Световна здравна организация

CDC - Центрове за контрол и превенция на заболяванията

СНМР - Комитет по лекарствените продукти за хуманната употреба към Европейската агенция по лекарствата

ЕМА - Европейска агенция по лекарствата

FDA – Американска агенция за храни и лекарства

## I. Въведение

Появата на коронавирусната болест (COVID-19) в края на 2019 година, причинена от вируса SARS-CoV-2, бързото и глобалното ѝ разпространение, оценката на рисковете за обществата доведе до обявяване на ситуация на пандемия от Световната здравна организация на 11 март 2020 година. Световната научна общност мобилизира усилия за проучването и разработването на ваксини срещу SARS-CoV-2.

Към 31 декември 2020 г. ваксината на Pfizer-BioNTech срещу COVID-19 „Comirnaty“ е разрешена за употреба за условия на спешност (Emergency use authorization) от Агенцията по храните и лекарствата в САЩ и получава разрешение за употреба под условие в ЕС след оценка от Европейската агенция по лекарства. Още три други ваксини на компаниите Moderna, AstraZeneca и Janssen (Johnson & Johnson) са във финален етап на научна оценка преди регулаторно разрешение. След пускането им в САЩ, Европейския съюз и други страни, ваксините срещу COVID-19 помагат изключително много за ограничаване на разпространението и намаляване тежестта на протичане на COVID-19 по света.

Въпреки че ваксините срещу COVID-19 са с доказано позитивно съотношение на ползите спрямо рисковете, те се свързват с някои нежелани събития. Три вида нежелани реакции: миокардит, синдром на Гилен-Баре (GBS) и синдром тромбоза с тромбоцитопения - са подчертавани от регулаторните агенции като по-важните потенциални странични ефекти на една или повече от разрешените срещу COVID-19 ваксини.

Това от своя страна насочва усилията към регистриране и анализиране на наличната информация за докладваните случаи на нежелани лекарствени реакции (НЛР) при различните видове ваксини срещу COVID-19.

Липсата на подобни постмаркетингови проучвания у нас, съчетано с генерирането на информация от Изпълнителната агенция по лекарства (ИАЛ), насочи

изследователския ни интерес към задълбочено проучване на съобщенията за нежелани лекарствени реакции след поставяне на ваксини срещу COVID-19 в България. Това изследване ще даде възможност да се извърши анализ за необходимостта от оптимизиране на системата за проследяване на НЛР в страната.

## **II. Цел, задачи и работни хипотези**

### **Цел**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се анализира системата за съобщаване на НЛР в България, в контекста на добрите европейски практики, както и динамиката и спецификата на подаваните съобщения за нежелани лекарствени реакции след поставяне на ваксини срещу COVID-19, с оглед оптимизиране на процесите за проследяване на лекарствена безопасност.

### **Задачи**

За постигане на целта на дисертационния труд са формулирани следните задачи:

1. Да се направи преглед на законодателната рамка, касаеща проследяването на лекарствената безопасност в България (в европейски контекст).
2. Да се проследи динамиката на съобщаваните НЛР за периода 2020-2022 г. за страната.
3. Да се установи съществуват ли различия в честотата на съобщенията в зависимост от вида на поставяните ваксини.
4. Да се анализират видът и тежестта на съобщаваните НЛР във връзка с основни характеристики на пациента.
5. Да се анализира броят на съобщавани НЛР на едно съобщение и факторите, които го детерминират.
6. Да се направи сравнение на различни системи за съобщаване на НЛР в Европа и да се обсъдят възможности за оптимизиране и надграждане на системата за съобщаване/проучване на НЛР в страната.

## **Работни хипотези**

1. Най-голям брой съобщения за НЛР след приложение на ваксина срещу COVID-19 са подавани за добре известни и установени в предмаркетинговата фаза нежелани събития, наблюдавани след имунизация.
2. Не съществуват различия в съобщаваните НЛР във връзка с вида на ваксините.
3. Съобщенията за НЛР нямат връзка с пол, възраст, вид на ваксината.
4. Честотата на сериозни НЛР е много ниска.
5. Броят на НЛР в съобщение няма връзка с възраст, пол, вид на ваксината, сериозността на съобщението.
6. Съществува възможност за валидиране и оптимизиране на процеса на събиране на информацията за НЛР в системата за проследяване на лекарствената безопасност.

## **III. Методика на проучването**

### **Анализ на НЛР**

За изпълнение на задачите на проучването, свързани с анализа на съобщенията за НЛР, е използвана специализираната база данни на ИАЛ и съдържащата се информация за всички съобщени нежелани лекарствени реакции (НЛР) за периода 01.01.2018 – 31.03.2022 г., както и на единната информационна система за поставяните в страната ваксини.

Специфична терминология съгласно ЗЛПХМ:

**Нежелано събитие** е всяка неблагоприятна промяна в здравното състояние, наблюдавана при прилагане на лекарствен продукт на пациент или участник в клинично изпитване, която не е непременно причинно свързана с това лечение.

**Нежелана лекарствена реакция** е всеки нежелан и непредвиден отговор към лекарствен продукт. В това определение се включват не само нежеланите реакции, наблюдавани след правилна употреба на лекарството, но и такива, които се наблюдават при използване на по-висока от препоръчаната доза (предозиране); използване за непроучени болести (употреба извън индикациите); прекалено продължителна употреба или употреба за получаване на ефекти, които са описани, но са разрешени само при пациенти с определени показания (злоупотреба); реакции, получени вследствие на погрешно дозиране или прилагане, погрешно отпуснато в аптеката лекарство (лекарствени грешки).

**Сериозна НЛР** представлява всеки неблагоприятен ефект върху здравното състояние, който е станал причина за смъртен изход; непосредствена опасност за живота; хоспитализация или удължаване срока на хоспитализация; значителни или трайни увреждания; инвалидизация; вродени аномалии, други реакции с медицинска значимост.

### **Източници на данни за проучването**

Информацията и данните за НЛР, свързани конкретно с приложението на ваксини срещу COVID-19, анализирани и представени в настоящото проучване, са получени в периода 27.12.2020-31.03.2022.

Използвани са данни от базата данни на системата за съобщаване на НЛР, която е част от системата за проследяване на безопасността на лекарствените продукти. Системата работи на принципа на „спонтанно съобщаване“ на подозирани нежелани лекарствени реакции. Това е най-често срещаният метод за наблюдение на НЛР в световен мащаб, изграждан и поддържан на национално ниво, с цел подобряване на информираността и знанието за потенциалните рискове при използване на лекарства в конкретна популация.

Системите за спонтанно съобщаване на НЛР имат основна роля за идентифициране на сигнали, свързани с безопасността в периода на активно маркетингане на лекарствените продукти. Основните им предимства са, че са евтини и лесни за поддържане. Основни



недостатъци: (1) обичайно, броят на подаваните съобщения е много малък и подложен на влияние на сериозни систематични грешки; (2) рядко съществува информация (база с данни) за всички пациенти, лекувани с конкретен лекарствен продукт, която да позволи да се направи връзка между съобщаваните НЛР с популацията на хората в риск за НЛР. В случаите с COVID-19 ваксините и двата недостатъка реално не съществуват както в европейските страни, така и в България, поради факта че се изгражда регистър на имунизираните срещу COVID-19, а поради чувствителността на обществото, активността при съобщаване е много висока.

Основна единица на наблюдение е „съобщение за НЛР“, въз основа на което ще бъдат дефинирани рискови групи и рискови фактори.

Съществуват две разновидности на формуляра за съобщаване на НЛР: от медицински специалист и от немедицинско лице.

Информацията за случай, която може да бъде регистрирана във формуляра, може да бъде групирана в следните категории:

1. Данни за съобщителя: имена, адрес, телефон, връзка с пациента, за когото се съобщава информация;
2. Данни за пациента, получил НЛР: „Пол“, „Инициали“, „Възраст (число)“, „Възраст (година/месеци)“;
3. Информация за съобщението: „Пореден №“, „Попълнена от“, „Дубликат“, „Уникален идентификационен № за случая“, „ПРУ“, „Постъпило в ИАЛ от“, „Дата на постъпване в ИАЛ“, „Дата възложено на експерт“, „Дата на изпращане в EudraVigilance“, „Дата на проследяване“, „Допълнителна информация за случая“, „Тип съобщение (по съобщител)“;
4. Информация за лекарствения продукт: „Допълнителна информация за продукт 1“, „Подозирано лекарство (лекарства) 1“, „INN“, „Лекарствена форма“, „Количество“, „АТС“, „Партида №“, „Допълнителна информация за продукт 2“, „Подозирано лекарство (лекарства) 2“, „INN2“, „Лекарствена форма 2“, „АТС 2“, „Партида № (за 2)“, „Съпътстващо лечение“;

5. Класификация на сериозността на НЛР „Сериозна/несериозна“, „Вид на сериозността“, „Очакваност“, „Специална информация“, „НЛР 1“ до „НЛР 20“.

### **Изчистване на събраната информация за НЛР:**

От базата със съобщения, отнасящи се за ваксини срещу COVID-19, са изчистени:

- празните съобщения, т. е., съобщения, които не съдържат и не могат да бъдат събрани допълнителни данни за валидно съобщение, тоест идентифициран лекарствен продукт, идентифициран съобщител, отличителни данни за пациент и подозирана нежелана лекарствена реакция – общо 238,
- дублиращи се съобщения – 13 на брой,
- тройни съобщения - 1 брой.

Най-често дублиращите се съобщения се получават в резултат на съобщаването им по различни начини, напр. чрез телефон и чрез формуляра онлайн, както и съобщаване от различни съобщители на един и същ случай. След отстраняването на празните и дублиращите се съобщения, оставащите записи с ваксини срещу COVID-19 от началото на ваксинационната кампания до 31.03.2022 г. са 4068 на брой. Данните за страните от ЕИО са взети от базата за съобщени НЛР EudraVigilance, с използване на нейните аналитични функции, даващи възможност за разбивка по държави. Данни за поставен брой дози в отделни европейски държави са взети от официалните страници с информация за COVID-19 за съответните държави.

Честотата на НЛР е изчислена като броят на НЛР е отнесен към броя на ваксинираните:

- общо за всички ваксинирани;
- специфично по пол и възраст;
- за целия период и по месеци;
- според вида на ваксините.

## Документален метод

Анализът на нормативната рамка, свързан с лекарствената безопасност се базира на анализ на съдържанието на нормативните документи, свързани с лекарствената регулация и фармацевтичния надзор в България и ЕС.

Материал: (1) закони, свързани с производство, търговия и употреба на лекарствени продукти:

- Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина;
- Закон за здравето;

(2) подзаконови нормативни документи:

- Наредба № 31 от 12 август 2007 г. за определяне на правилата за добра клинична практика;
- Наредба № 27 от 15 юни 2007 г. за изискванията към данните и документацията за разрешаване за употреба и регистрация на лекарствени продукти;
- Наредба № 15 от 12 май 2005 г. за имунизациите в Република България ;
- Методично ръководство за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти;
- Устройствен правилник на Изпълнителната агенция по лекарствата.

(3) Европейски нормативни документи:

- Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 година;
- Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 година за изменение по отношение на фармакологичната бдителност на Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба;
- Ръководство за добри практики при проследяване на лекарствената безопасност ;

- Регламент (ЕО) №726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004;
- Регламент (ЕС) №1235/2010 на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 година .

За осъществяване на анализ на европейските системи за съобщаване на НЛР са използвани два вида документални източници на информация, чието съдържание е анализирано в сравнителен план:

- Научни публикации в реферирани научни медицински списания. Търсенето на публикации е извършено със следните ключови думи/изрази: система за съобщаване на НЛР и Европа, Европейски съюз, и имената на 27-те страни членки на ЕС. Използвани са базите данни на Pubmed, Embase, Google scholar в периода октомври-ноември 2022 година.
- Уебстраници на националните центрове за фармакологична бдителност на Дания, Белгия, Великобритания и Нидерландия:

Danish Medicines Agency - <https://laegemiddelstyrelsen.dk>

Federal Agency for Medicines and Health Products - <http://www.fagg-afmps.be>

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency -  
<http://www.yellowcard.mhra.gov.uk>

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb - <http://www.lareb.nl>

От проучените източници е извлечена следната информация за формулярите за докладване на НЛР от страна на пациенти и медицински специалисти:

- начин на подаване на съобщението, начин за достъп до формуляра, общия брой полета във формуляри, общия брой задължителни полета във формата за докладване, брой на кликания за достигане до мястото за изтегляне на формуляра;

- наличие на конкретни функции (като падащ списък, възможност за описание в свободен текст, кратко VDO, помощно меню или възможност за качване на снимки);
- дейности/кампании, които насърчават системите за отчитане на пациентите сред обществеността).

Проучени са и начините на организиране на системите, включително ангажиране на допълнителни структури и институции.

### **Статистически методи**

Използвани са описателни статистически методи за представяне на динамиката в броя и честотата на съобщаваните НЛР по месеци за изучавания период, както и по вид на поставената ваксина.

Представено е и оценено възрастовото и половото разпределение на съобщенията по вид на поставената ваксина.

За оценка на вида на разпределенията на променливи са използвани стандартни графични и статистически методи, като представяне на формата на честотното разпределение, QQ плотове, графика тип „червей“, автокорелация, Колмогоров-Смирнов тест и др.

За определяне на факторите, които влияят на възрастовата характеристика на съобщенията, техните взаимодействия и степен на значимост, е използван обобщен линеен модел, отговарящ на разпределението на възрастта, която е зависима променлива в модела.

Тестваните независими променливи са пол, съобщена сериозност на НЛР (сериозна, несериозна), вид приложена ваксина (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria и Jcovden). Резултатите от модела са изобразени графично чрез коригирани средни стойности и коригирани 95% доверителни интервали.

За определяне на статистическата значимост на разликата при отделните видове НЛР за различните ваксини е използван точен тест на Фишер с разширение, позволяващо едновременното сравнение на 4 стойности (броя на НЛР за четирите ваксини).

Последващите сравнения (по двойки ваксини) са коригирани за множественост по метода на Holm-Bonferroni.

След оценка на разпределението на броя на съобщаваните НЛР на един съобщен случай чрез генерализиран поасонов регресионен анализ е тествана предсказващата стойност на предкторите: пореден номер на съобщението (като оценка за времето от началото на ваксинационната кампания), вид на ваксината, възраст, пол и наличие на сериозна НЛР в съобщението.

Обработката на данните, статистическият анализ и моделът са направени в програмната среда R версия 4.1.1.

## **IV. Резултати и обсъждане**

### **Законодателна рамка за лекарствената безопасност в България**

За да се осигури адекватно проследяване на лекарствената безопасност в България, както и във всички страни от ЕС, е въведен процес на лекарствена регулация. „Лекарствената регулация“ е съвременният международно приет термин за обозначаване на съвкупността от активности, които държавата упражнява в различни сфери на фармацевтичния сектор, за да осигури на обществото качествени, ефикасни и безопасни лекарства.

С присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. лекарствената ни регулация се хармонизира с тази на Общността, включително и системата за проследяване на лекарствената безопасност. България се присъединява към Европейската система за проследяване на лекарствената безопасност, като получава достъп до Европейската база данни за нежелани лекарствени реакции EudraVigilance. Страната ни става част от системата за генериране на сигнали на ЕС като взема участие в оценката на периодичните доклади за безопасност с други държави членки. България участва в решенията по отношение на централизираните процедури и становища по арбитражни процедури и ги внедрява в лекарствената политика на страната.

Разработването на всеки лекарствен продукт преминава през два основни етапа: предклиничен и клиничен. По време на фазите на клиничните изпитвания лекарственият продукт се употребява от ограничен брой пациенти, съставляващи таргетната за бъдещата употреба на дадения продукт популация. За да достигне даден лекарствен продукт (ЛП) до фармацевтичния пазар, той трябва да получи разрешение за употреба. Към момента на разрешаването му профилът на безопасност и съотношението полза/риск се базират на резултатите от проведените клинични изпитвания и са зависими от техните ограничения.

Необходимост от постоянно проследяване на безопасността се налага, тъй като 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 10 000, а отвъд границата на тази честота могат да се появят много тежки реакции.

**Табл.1.** Вероятност за липса на информация от клинични изпитвания за НЛР с честота 0,01%

Вероятност за липса на информация от клинични изпитвания за НЛР с честота 0,01%	
Брой участници	Вероятност за липса на информация
500	95,1%
1000	90,5%
2500	77,9%
5000	60,7%
7500	47,2%
10000	36,8%
15000	22,3%
20000	13,5%
25000	8,2%
30000	5,0%

Пълният профил на анализа на безопасност включва оценка на:

- НЛР при групи пациенти, които не са включени в клинични изпитвания (деца, болни в напреднала възраст, пациенти със съпътстващи заболявания);
- Редки и много редки НЛР;
- Отложени във времето НЛР;
- НЛР, появяващи се при хронична експозиция;
- НЛР при употреба от бременни и кърмачки;
- НЛР, които са резултат от лекарствени взаимодействия;
- НЛР, вследствие лекарствени грешки или злоупотреба;
- НЛР при употреба извън индикациите (т.нар 'off-label'), специфични за неразрешените индикации.

Изложените причини обуславят необходимостта от системен научен подход в изучаването на рисковете от лекарството след навлизането му в клиничната практика. Това е предмет на науката, популярна в чуждоезичната литература като Pharmacovigilance (буквален превод от английски „фармакобдителност“) и въведена в



българското лекарствено законодателство с термина „Проследяване на лекарствената безопасност“(ПЛБ).

От момента на своето създаване, последвало непосредствено талидомидната трагедия от 1960 г., основна функция на проследяването на лекарствената безопасност е ранното откриване на обезпокояващи данни за неизвестни досега нежелани въздействия на лекарствата - по-късно наречени сигнали.

През 1960 г. Талидомид е разрешен за употреба в 46 държави като сънотворно средство и за облекчаване гаденето при бременност. В резултат на използването на препарата от бременни жени са докладвани над 200000 случая на синдактилия, фокомелия, полидактилия при новородени деца. Понастоящем талидомид е разрешен за употреба в лечението на мултиплен миелом при прилагане на програма за предпазване от бременност.

Като резултат в света се въвеждат различни системи за оценка на безопасността на лекарствените продукти:

- САЩ: 1962 г. - промяна във федералния Закон за храни, лекарства и козметични продукти, с цел въвеждане едновременно на доказателства за безопасност и ефикасност преди разрешението за употреба;
- Европейска общност: ЕС Директива 65/65;
- Великобритания: 1964 г. - Системата на жълтата карта;
- СЗО: 1968 г. - Програма за международно мониториране на лекарствата.

Постепенно в ПЛБ се въвлича цялото общество:

- 1965 г. - медицинските специалисти;
- 2005 г. - фармацевтичните компании;
- 2012 г. - потребители/пациенти.

Новото европейско законодателство, свързано с безопасността, от 2012 г. включва проактивно проследяване на безопасността – план за управление на риска (ПУР) за всеки лекарствен продукт и публично достъпно резюме на плана. Плановете за

управление на риска, свързани с ваксините срещу COVID-19, са публично достъпни в тяхната цялост.

### **Национална система за събиране на съобщения за НЛР**

Систематично събиране на информация за НЛР започва във Великобритания през 1964 г. чрез системата “жълта карта“. През 1971 г. в България се създава Координационен център по изучаване на страничните и късните действия на лекарствените средства към Държавния институт за контрол на лекарствените средства, днес - ИАЛ. През 1974 г. се създава Комисия за лекарствена безопасност. Събирането на данни датира от 1971 г. Към момента включва над 24 400 съобщения. От 1975 г. информация от страната ни се изпраща в СЗО, а от 01.01.2007 г. информацията се изпраща в ЕМА.

Базата данни на ЕМА е създадена през 2001 г., която обединява информацията за НЛР от територията на всички държави от ЕС. Според последния доклад от 2021 г. за EudraVigilance, базата на ЕМА включва над 22 300 000 съобщения. Темпът на нарастването им в последните години е с над 200 000 съобщения (за реакции) месечно.

### **Практически механизъм за доказване на причинно-следствена връзка между ваксинацията и последващи заболявания**

Работата със съобщения за нежелани лекарствени реакции е базирана на разпоредбите в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, пряко действащите европейски регламенти, модулите на Добрата практика за проследяване на лекарствената безопасност (GVP) и Европейските ръководства.

Всяко получено съобщение за нежелана лекарствена реакция се оценява за причинна връзка според системата на Световна здравна организация за причинно-следствена връзка/WHO-UMC. Тази система включва редица критерии за оценка, като информацията може да определи дадена връзка в диапазона сигурна, вероятна, възможна, няма вероятност за връзка, неопределена или неподлежаща на оценка.

Критерии:

1. Времева зависимост: Времето на поява на нежеланата реакция е след прилагане на заподозрения лекарствен продукт. Необходими са данни, потвърждаващи, че появата на реакцията е винаги след приложението на съответния продукт и

анализ доколко времето за поява е достатъчно за развитие на съответното нежелано последствие.

2. Друго обяснение: Съществува ли друга причина, с която да бъде обяснено полученото нежелано действие, като например друго заболяване или прием на друго лекарство и т.н.?
3. Биологична правдоподобност: Съществува ли биологичен механизъм, по който логично да се обясни появата на нежелания ефект предвид специфичното действие на лекарствения продукт/ваксина?
4. Обратна зависимост: Има ли данни за изчезване на нежелания ефект след прекратяване на приема на лекарствения продукт/ваксината?
5. Има ли данни за повторна поява на НЛР при възобновяване на приема?

В голяма част от случаите пълна информация по гореописаните критерии не може да бъде събрана или съществуват етични ограничения за събирането ѝ (т.5). Затова при проследяване на лекарствената безопасност се използват паралелно количествени методи за откриване на връзка. Те представляват анализи чрез математически модели на големи бази данни с нежелани лекарствени реакции, които могат да предоставят извод, че даден нежелан ефект е свързан с увеличена честота при даден лекарствен продукт, в сравнение с наличието му при употреба на други лекарствени продукти или липса на употреба на лекарствени продукти.

В голямата част от случаите получените съобщения за нежелани лекарствени реакции са с най-голяма сила на връзката „възможни“. Независимо от силата на връзката, като страна членка на Европейския съюз България изпълнява задължението си за въвеждане на информацията за всички валидни съобщения в европейската база данни за нежелани лекарствени реакции EudraVigilance, управлявана от Европейската агенция по лекарствата. EudraVigilance се явява голямата база данни, в която българските съобщения стават част от прилаганите количествени методи за откриване на нови рискове. Организацията на работата в EudraVigilance включва постоянно наблюдение на данните и прилагане на международно стандартизирана ICH методология за откриване на нови рискове и наблюдение на съществуващите рискове.

Наблюдението на Eudra Vigilance се осъществява задължително от ЕМА и от определена за всяко лекарствено вещество страна – лидер, като всички държави имат пълен достъп до информацията в тази база данни и могат да участват в това проследяване.

Тъй като проследяването на лекарствената безопасност е хармонизирана дейност в рамките на Европейския съюз, всички нови идентифицирани рискове се обсъждат в Комитета за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) към ЕМА и стават основа за регулаторни решения по отношение на дадения лекарствен продукт, които се отразяват в продуктовата информацията включително за ваксините. Като израз на принципа за прозрачност, на интернет-страницата на ЕМА на месечна база се обобщават и предоставят данните за безопасност на ваксините срещу COVID-19.

В допълнение, оценката на безопасността на ваксините се осъществява също на базата на периодични актуализирани доклади за безопасност, както и чрез изпълнение на допълнителните задължения, съдържащи се в приетите при разрешаването на тези ваксини планове за управление на риска. Само за ваксините срещу COVID-19 плановете за управление на риска се публикуват в тяхната цялост, докато за другите лекарствени продукти се публикува определена обобщена част от тези планове, предназначена за информиране на обществеността.

Когато се предоставя съобщение за подозирана нежелана реакция няма поставено условие да се предостави сигурна информация за отсъствието на такова болестно състояние преди прилагането на лекарствения продукт. Липсата на такова доказателство в някои случаи, когато нежеланият ефект може да съществува известно време без да се прояви, се взема предвид при определяне на силата на връзката. Все пак липсата на такова доказателство не е основание да не се докладва нежеланият ефект.

Съобщенията за нежелани реакции след прилагане на лекарства се разглеждат от експертите в отдел „Лекарствена безопасност“ към Изпълнителната агенция по

лекарствата, които след получаване на лиценз за работа в EudraVigilance попълват българските данни. В изпълнение на своите задължения по проследяване на лекарствената безопасност ИАЛ може да получи съдействие от съответното РЗИ за разясняване на определен случай, както и да поиска специализирано мнение от клинични експерти със съответна компетентност. Разглеждането на съобщенията в европейския комитет PRAC, включва експертизата на членовете на комитета и техните професионални екипи от всички държави в ЕС.

### **Задължения за медицинските специалисти**

Съгласно чл. 184 (1) от ЗЛПХМ, медицинските специалисти са длъжни да съобщават незабавно на Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) или на ИАЛ за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Съгласно чл. 184 (2) пациентите могат да съобщават нежелани лекарствени реакции по всяко време на медицинските специалисти или на ИАЛ.

Когато съобщението се отнася за биологичен лекарствен продукт, предписан, разпространен или продаван на територията на Република България, той трябва ясно да бъде идентифициран от съобщителя с търговското му име и партидният номер или тази информация да бъде предоставена при допълнителното проследяване.

За лекарствени продукти, които носят символа за допълнително мониториране - черен обърнат триъгълник (▼), се изисква съобщаването на всички подозирани нежелани лекарствени реакции.

Черният триъгълник се използва във всички държави членки на ЕС за означаване на лекарства, които са обект на допълнително наблюдение. Този символ се отпечатва в листовките на тези лекарства от есента на 2013 г. Не се поставя върху външната опаковка или етикета на лекарствата.

Всички лекарства се проследяват внимателно след пускането им на пазара на ЕС. Ако дадено лекарство е означено с черен триъгълник, това означава, че то се проследява дори още по-стриктно от останалите лекарства. Обикновено причина за това е наличието на по-малко информация за него в сравнение с други лекарства например,

защото е ново на пазара или има ограничени данни за неговата дългосрочна употреба. Това не означава, че лекарството е опасно.

Статусът „допълнително наблюдение“ се поставя винаги в случаите, когато:

- лекарството съдържа ново активно вещество и е разрешено за употреба в ЕС след 1 януари 2011 г.;
- лекарството е биологичен продукт, например ваксина или лекарство, получено от плазма (кръв), разрешено в ЕС след 1 януари 2011 г.;
- лекарството е получило разрешение за употреба под условие (т.е. фирмата, която предлага лекарството на пазара, трябва да предостави допълнителни данни за него) или е разрешено за употреба при извънредни обстоятелства (т.е. има конкретни причини фирмата да не може да предостави изчерпателен набор от данни);
- се изисква фирмата, която предлага лекарството на пазара, да извърши допълнителни проучвания, например да предостави повече данни за дългосрочната употреба на лекарството или за рядка нежелана лекарствена реакция, наблюдавана при клиничните изпитвания.

Други лекарства също могат да бъдат поставяни под допълнително наблюдение въз основа на становище от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата.

Европейският списък на лекарствата, които са обект на допълнително наблюдение е публикуван за пръв път от Европейската агенция по лекарствата през април 2013 г.

Едно лекарство може да бъде включено в списъка, когато е разрешено за употреба за пръв път или по всяко друго време от жизнения му цикъл. Лекарството остава под допълнително наблюдение пет години или докато PRAC реши да го изключи от списъка.

За целите на проследяване на лекарствената безопасност е важно да се съобщават всички подозирани НЛР – както сериозните, така и несериозните за всички лекарствени продукти, разрешени за употреба в Р. България.

## Начини за съобщаване на подозирана НЛР

Основните начини за съобщаване на подозирани НЛР в България включват следните възможности:

1. Чрез попълване на Формуляр за съобщение за НЛР.

Попълненият формуляр се изпраща по поща на адреса на ИАЛ:

Изпълнителна агенция по лекарствата

Дирекция “Контрол на лекарствената употреба”

Отдел “Лекарствена безопасност”

Ул. Дамян Груев № 8

1303, гр. София

Всеки човек може да попълни и изпрати формуляра до ИАЛ.

2. Директно попълване на онлайн формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти (уеб-базирана форма), достъпен на интернет страницата на ИАЛ:

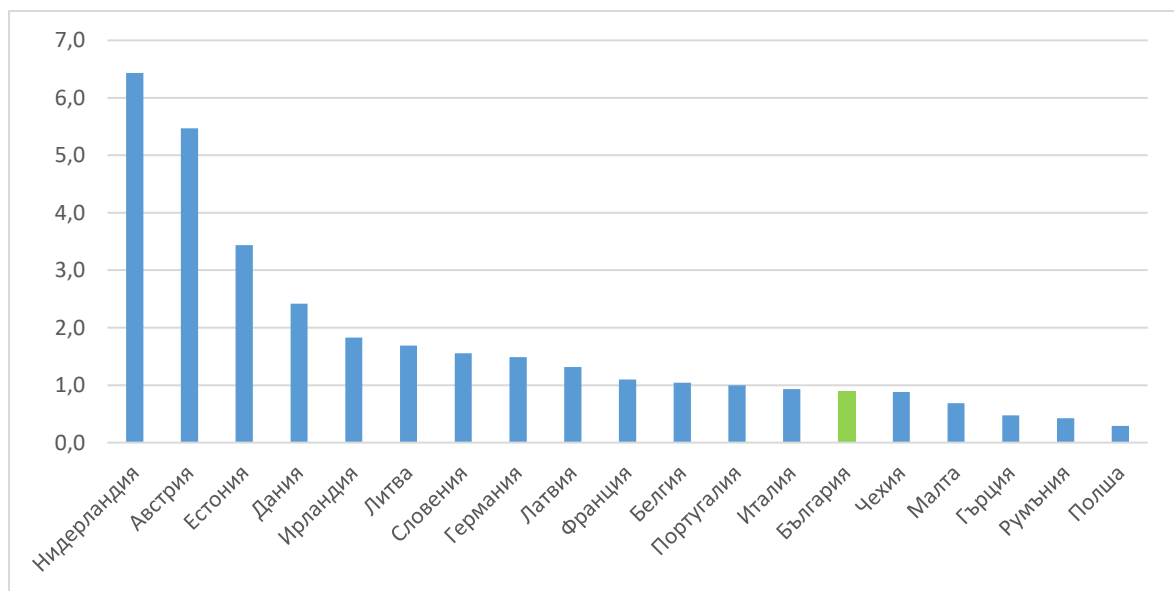
[Http://www.bda.bg/index.php?Option=com\\_chronocontact&Itemid=70&lang=bg](http://www.bda.bg/index.php?Option=com_chronocontact&Itemid=70&lang=bg)

3. Описание на наблюдаваната нежелана реакция може да бъде изпратено и като писмо до ИАЛ в свободен текст.

За да бъде прието за валидно дадено съобщение за НЛР, е необходимо то да съдържа следната минимална информация: данни за лекарствен продукт, нежелана лекарствена реакция, пациент и съобщител. Поради това съответните четири полета от формуляра за НЛР, съответстващи на гореизброените данни, се считат за задължителни. Липсата на информация, макар и по едно от тези полета, прави съобщението невалидно. Правилното и подробно описание на всички известни данни в съобщението е важно за определяне на причинно-следствената връзка между наблюдаваната НЛР и употребата на подозирания лекарствен продукт.

## Съобщения за НЛР в страните от Европейската икономическа общност

Данните от базата за нежелани лекарствени реакции EudraVigilance, както и за общ брой приложени дози към месец март 2022 г. за страни от ЕС, са представени на Фиг. 1. Броят на съобщенията за НЛР силно се различава между страните като на първо място е Германия. По отношение на честотата на съобщение първите 4 страни (Нидерландия, Австрия, Естония, Дания) имат следния брой съобщения за НЛР на 1000 дози: 6.4, 5.5, 3.4 и 2.4. България е близо до Италия по съобщаемост с 0.90 съобщения на 1000 дози.



**Фигура 1.** Брой на съобщения за НЛР на 1000 поставени дози за страни от ЕС

С малки изключения, между които е и България, най-голям брой съобщения има за ваксината Comirnaty, което може да се дължи на най-големия брой поставени дози от тази ваксина. Статистиката за НЛР по вид ваксина, на база публично достъпни данни към март 2022 г. за Нидерландия, страната с най-висока съобщаемост, е следната (съобщения на 1000 дози): Jcovden – 17.24; Vaxzevria – 13.70; Spikevax – 6.33; Comirnaty – 4.78. Аденовирусните ваксини (Jcovden и Vaxzevria) предизвикват около 3 пъти повече съобщения на поставена доза, отколкото иРНК ваксините (Spikevax и Comirnaty), а големият брой на съобщения за Comirnaty вероятно се дължи на големия



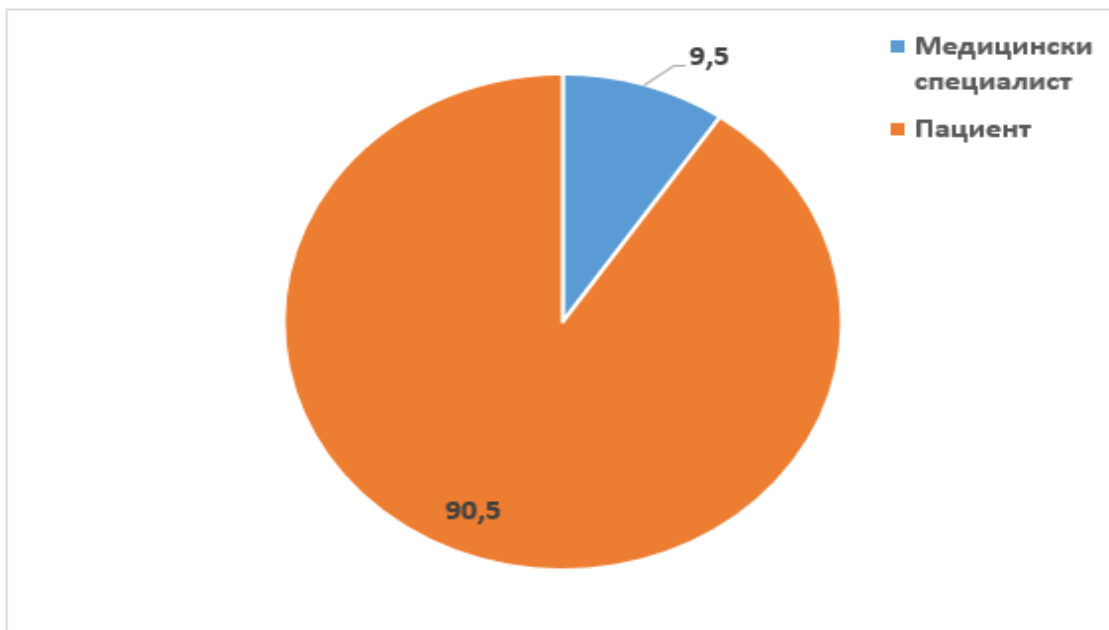
брой поставени дози с тази ваксина. В случая с Нидерландия има 24174533 поставени дози с Comirnaty срещу 868602 – с Jcovden.

### **Описание на съобщенията за НЛР, постъпили в ИАЛ**

След отстраняването на празните (238) и дубликати/трипликати (14) съобщения, базата за нежелани лекарствени реакции на ИАЛ съдържа 4068 съобщения, свързани с ваксини срещу COVID-19 към дата 31.03.2022 г.

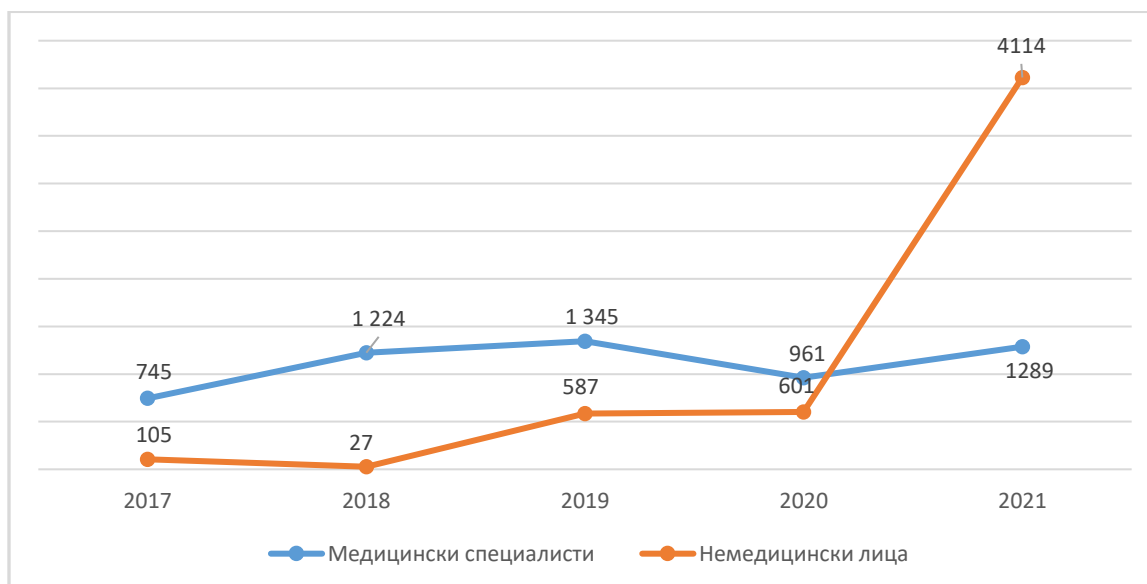
Този брой е сравним с броя на съобщенията за България в базата данни EudraVigilance – 3912. Обяснението за разликата е в правилото за попълване на европейската база данни, което изисква нанасяне на данни за сериозни нежелани реакции в рамките на 14 дни и в рамките на 90 дни за тези, които не отговарят на критериите за сериозност. Възможна е разлика и поради това, че данните, постъпващи в EudraVigilance, не съвпадат напълно с тези, които постъпват в ИАЛ, тъй като в EudraVigilance постъпват данни както от националните лекарствени контролни органи, така и от притежатели на разрешения за употреба и спонсори на клинични изпитвания. В ИАЛ постъпват спонтанни съобщения директно от лекари и пациенти или чрез съответния притежател на разрешение за употреба (ПРУ). Освен това има отделни системи за проследяване в EudraVigilance и ИАЛ, което допълнително води до различия в двете бази. Като цяло тези разлики са несъществени.

По отношение на ваксините срещу COVID-19 за разглеждания период, директните спонтанни съобщения към ИАЛ са 2610, а тези подадени към ПРУ са 1472. Първичният източник при 3687 от тези съобщения са пациентите, а при 395 – медицинско лице (фиг. 2).



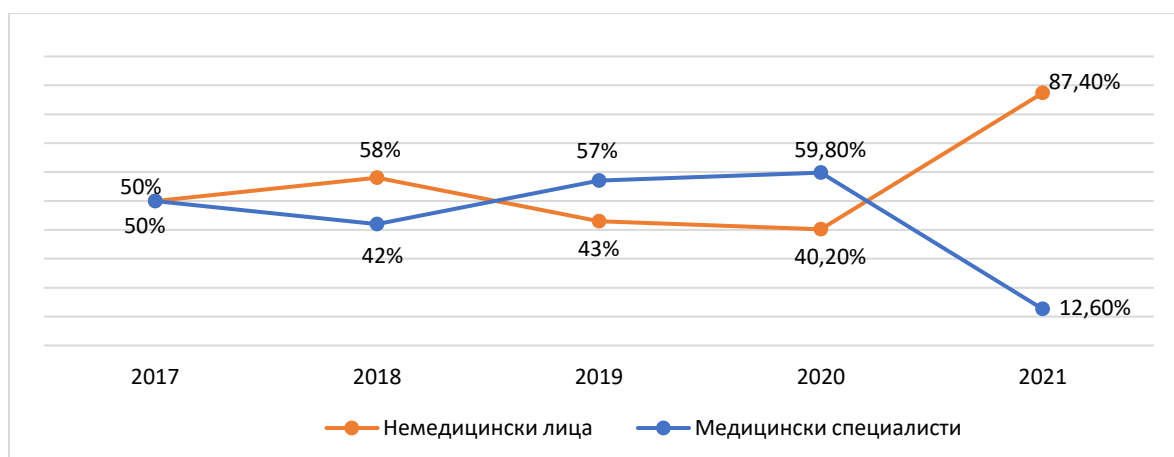
**Фиг. 2** Структура на съобщенията според източника на информация

През последните години се наблюдава тенденция на увеличаване на дела на получените съобщения от немедицински лица, като съобщаемостта от пациенти нараства пет пъти - от 601 през 2020 г. на над 4000 през 2021 г.



**Фиг. 3.** Тенденции в броя на съобщаваните НЛР в периода от 2017 до 2021 г. според източника на информация

Данните от 2017 до 2021 г. за относителния дял на съобщения за НЛР след ваксинация също потвърждават промяна в ролята на немедицинските лица като източник на информация. От 40,2 % през 2020 г. относителният дял на пациентите достига до 87,4 % през 2021 г.



**Фиг. 4.** Относителен дял на съобщения за НЛР след ваксинация според източника на съобщение

Съществуват отделни формуляри по образец, публикувани на страницата на ИАЛ, които са различни в зависимост от това дали се попълват от пациента или от медицински специалист, включително болничен/клиничен персонал, а също и от начина на комуникация: телефон или електронна поща. Част от съобщенията (първично подадените към притежателите на разрешения за употреба) са получени от мрежата за фармакологична безопасност - EVWEB. Броят на съобщенията, получени по различните пътища, е даден в долната таблица (Табл. 2):

**Таблица 2.** Брой на съобщенията според пътя на постъпване (вкл. дублирани съобщения)

<b>Начин на съобщаване на НЛР</b>	<b>Брой съобщения</b>
Формуляр - пациент	2076
EVWEB	1482
Формуляр за медицински специалисти	268
Телефон	241
Електронна поща	9
Писмо	6
<b>Общо</b>	<b>4082</b>

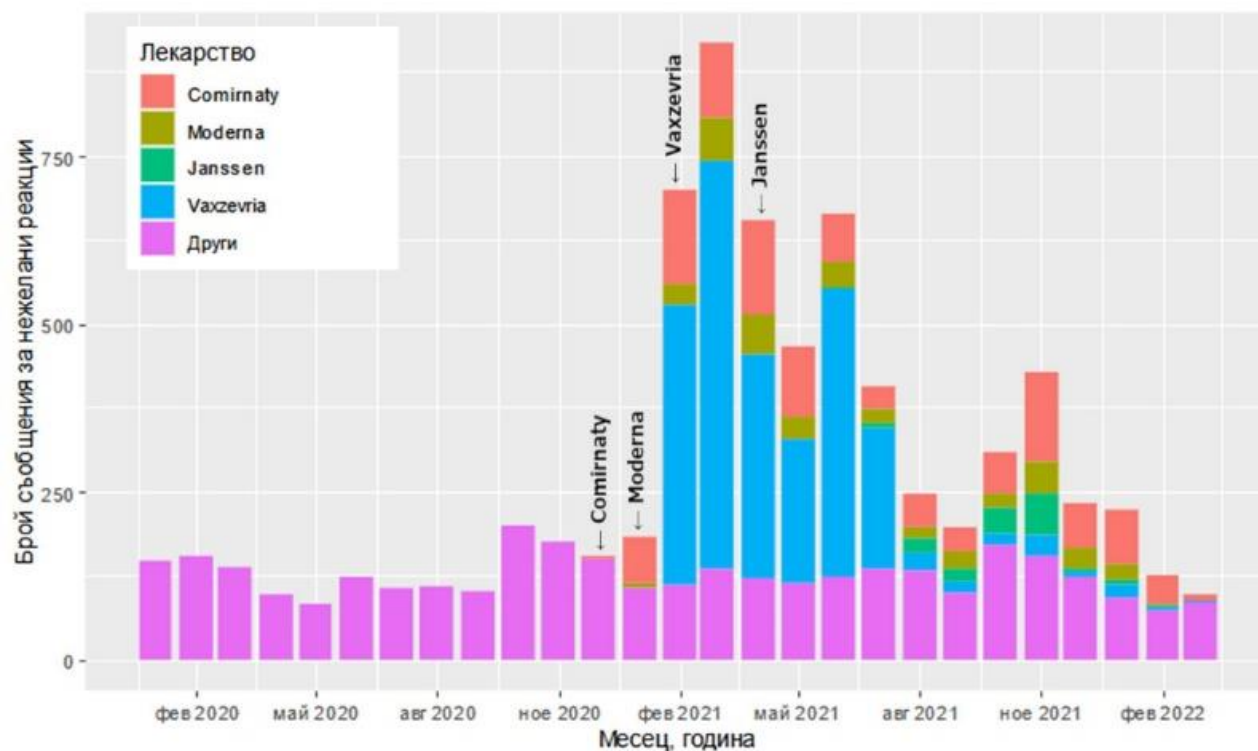
По-голямата част от съобщенията са постъпили чрез попълвания на страницата на ИАЛ формуляр за пациенти (n=2076) и чрез EVWEB (n=1482). Спрямо тях броят на съобщенията, постъпили по останалите пътища (формуляри за медицински специалисти, за телефон, за електронна поща и чрез писма), е малък (n=533). В бройките са включени и дублираните съобщения, тъй като най-често дублирането на съобщението се дължи на факта, че то постъпва по два или повече различни пътища. Като сериозни са означени нежеланите лекарствени реакции в 514 съобщения, а като несериозни – в 3554 съобщения.

Очаквани са НЛР в 1820 съобщения, а неочаквани – в 1737 съобщения. Критерият за очакваност/неочакваност се оценява с това, дали съответната НЛР е включена в Кратката характеристика на съответната ваксина. Имайки предвид, че в по-големия брой случаи едно съобщение включва няколко НЛР, тези обозначения очаквани/неочаквани, както и сериозни/несериозни, са до голяма степен условни по отношение на отделно взетата НЛР.

### **Динамика на съобщенията за НЛР в базата на ИАЛ**

Първото съобщение за НЛР, с предполагаема връзка с ваксина срещу COVID-19 (Comirnaty), е получено в ИАЛ на 27.12.2020 г., т.е. в първия ден от началото на

вакцинационния процес в България и ЕС. Динамиката на постъпване на съобщения в базата данни за НЛР на ИАЛ по месеци е изобразена на Фиг. 5.



**Фигура 5.** Брой на съобщения с НЛР по потенциална причина и месеци, януари 2020 – март 2022 г.

Изобразени са постъпилите в базата данни на ИАЛ съобщения за периода 01.01.2020 г. - 31.03.2022 г. Броят на съобщенията за НЛР от другите лекарства (не COVID-19 ваксини) леко се повишава през есенно-зимните месеци (октомври до декември), което е очаквано във връзка с повишената консумация на лекарства в пика на сезонните епидемии от вирусни респираторни заболявания през този период.

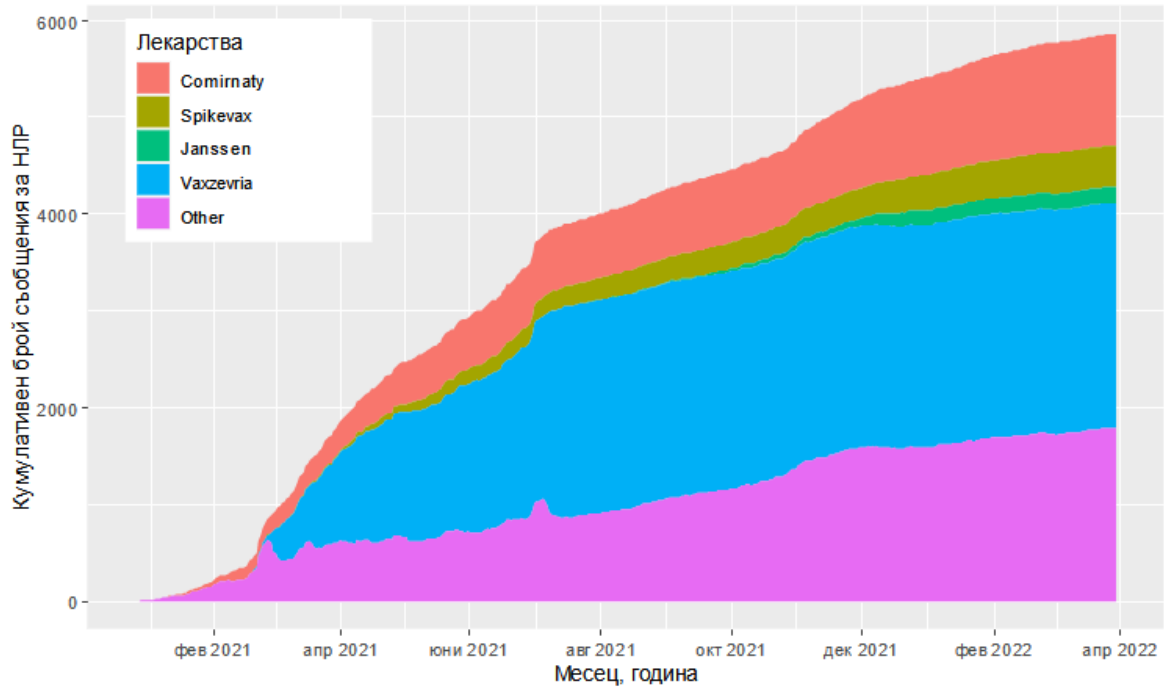
На фона на почти постоянен брой съобщения за НЛР от други лекарства се наблюдава рязко нарастване на тези, свързани с COVID-19 ваксини, започвайки от Comirnaty и Spikevax през януари 2021 г., с рязък скок през следващия месец и достигайки пик през март 2021 г. В периода март до юли 2021 г. съобщенията за НЛР от Vaxzevria (ваксината на AstraZeneca) доминират, като в по-голямата част от него техният брой е по-голям от

сбора на всички други съобщения за НЛР (лекарства + не-Vaxzevria COVID-19 ваксини).

От октомври 2021 г. до януари 2022 г. се наблюдава втори пик на съобщаване на НЛР, което най-вероятно се дължи на повишената степен на ваксиниране във връзка с въвеждането на зелен сертификат на 19.10.2021 г. В този период делът на Vaxzevria силно намалява и основните НЛР са от Comirnaty и Jcovden. Към март 2022 г. делът на НЛР от COVID-19 ваксини намалява до 13% спрямо общия брой НЛР, съобщени през този месец, което най-вероятно се дължи на силно понижено ниво на имунизация.

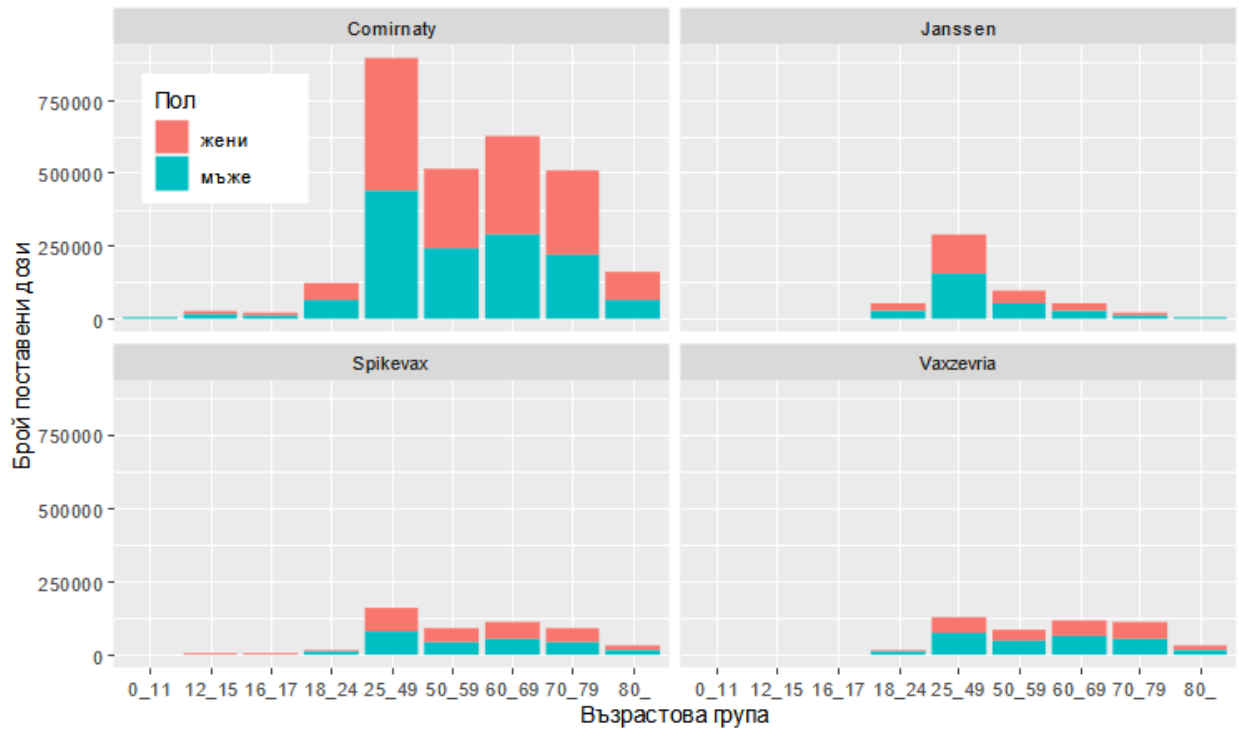
Месецът с най-много съобщения за НЛР от Vaxzevria е същият, в който поставянето на тази ваксина е временно преустановено. На 12.03.2021 г. е издадена заповед за временно спиране на ваксината на AstraZeneca във връзка със започнала проверка на Европейската агенция по лекарствата, както и писмо от Регионална здравна инспекция - Пловдив за случай на сериозна нежелана реакция след приложение на първа доза от ваксината. Въпреки че една седмица по-късно (от 19.03.2021 г.) ваксинацията с Vaxzevria е възобновена, интересът към Vaxzevria силно намалява и тя в много кратко време е заменена с други, предимно иРНК ваксини, а от юли 2021 г. към тях се прибавя ваксината на Janssen (Jcovden). Съобщенията за НЛР, свързани с Vaxzevria, обаче продължават да доминират чак до юли 2021 г., което най-вероятно се дължи на по-големия брой по-късно проявяващи се системни реакции, характерни за Vaxzevria.

Кумулативният брой на съобщенията за НЛР, свързани с наличните COVID-19 ваксини по дни, за периода 27.12.2020 – 30.03.2022 г., е представен на Фиг. 6.



**Фигура 6.** Кумулативен брой съобщения за НЛР по месеци и вид на лекарствените средства

Нарастването на броя на съобщенията за НЛР не е плавно, а се очертават 3 по-големи скока: през месеците февруари, юли и ноември на 2021 г. Докато първият скок може да се обясни с включването на Vaxzevria, вторият скок в средата на лятото вероятно се обяснява с желанието на хората да пътуват в чужбина за летни ваканции, за което е била необходима предварителна ваксинация. Третият скок съвпада с увеличаването на степента на ваксинация по време на пик на пандемията, а също и с увеличената употреба на лекарства през есенно-зимния период. В края на изследвания период броят на съобщенията за НЛР от ваксини срещу COVID-19 достига 4068, около 2.3 пъти повече от съобщенията за НЛР, свързани с всички други лекарства - 1787. Кумулативният брой на съобщенията в края на периода за отделните COVID-19 ваксини е: Vaxzevria – 2329; Comirnaty – 1156; Spikevax – 434; Janssen (Jcovden) – 172. Разпределението на поставените дози по възрастова група и пол за всяка ваксина е представено на **Фиг. 7.**

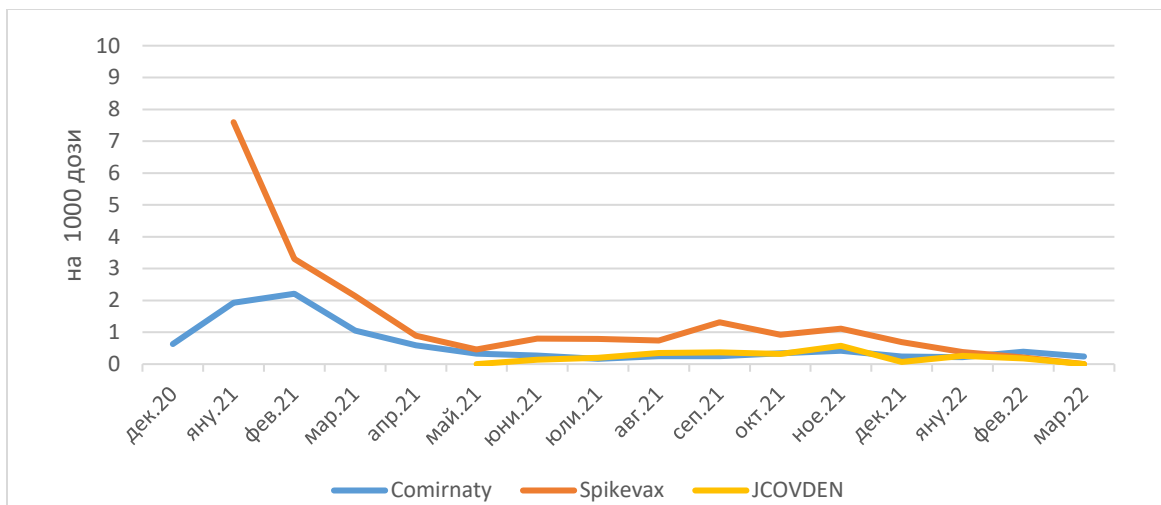


**Фигура 7.** Разпределението на поставените дози по възрастова група и пол за всяка ваксина

Най-честа е употребата на ваксината Comirnaty – 65.86% от всички поставени дози. Възрастовите разлики са най-силно изразени при Jcovden, където групата 25-49 г. е почти равна на сбора от всички останали възрастови групи и най-слабо изразени при Vaxzevria, където групите 25-49 г., 60-69 г. и 70-79 г. са почти изравнени.

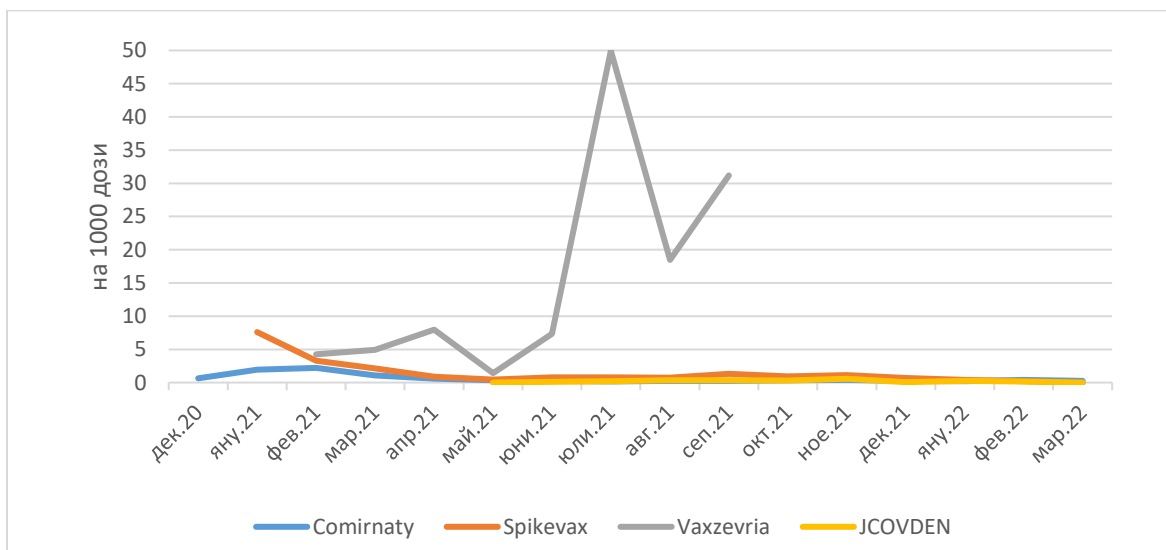
Честотата на съобщения на 1000 приложени дози варира във времето, като тя е най-висока в първите месеци след началото на ваксинационната кампания, когато броят на приложените дози е значително по-малък поради ограниченията в доставките. След месец май за ваксините Comirnaty, Jcovden и Spikevax се наблюдават по-малки разлики между отделните месеци (Фиг. 8).





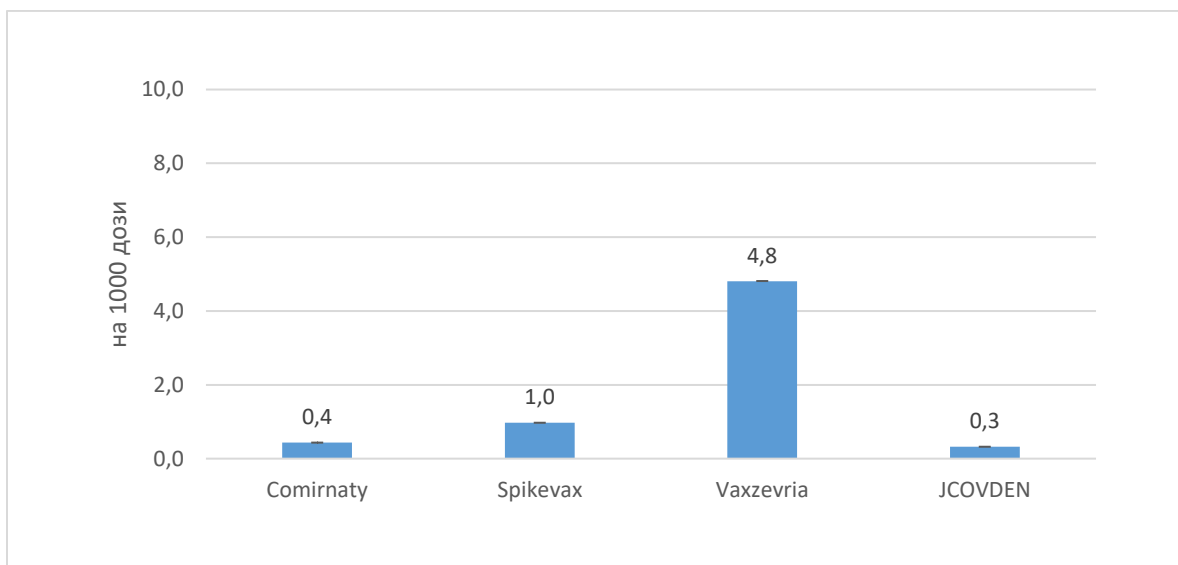
**Фигура 8.** Динамика в съобщаемостта за НЛР за Comirnaty, Spikevax, Jcovden на 1000 дози

Докато ваксината Comirnaty с 66% от всички поставени дози е отговорна за 26% от реакциите, то Vaxzevria, която има само около 11% от всички дози, е отговорна за 58.4% от всички НЛР. Най-висока е честотата на съобщения на 1000 приложени дози през месец юли 2021 г., когато се достига стойност от близо 50 НЛР на 1000 дози. След месец октомври прилагането на Vaxzevria е силно ограничено до единичен брой дози на месец, което не позволява да бъде направено и адекватно изчисляване на честота на НЛР (Фиг. 9).



**Фигура 9.** Динамика в съобщаемостта за НЛР (за 4-те ваксини вкл. Vaxzevria)

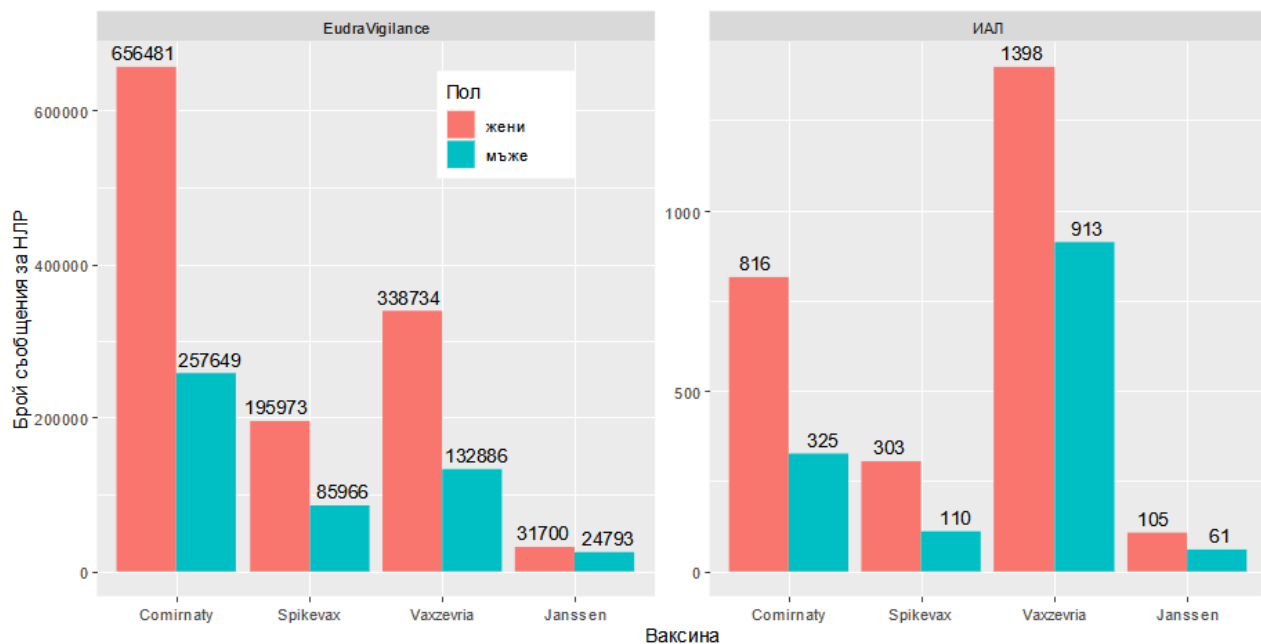
Разликата между честота на НЛР е най-голяма между Vaxzevria и Jcovden – 16 пъти, а най-малка между Vaxzevria и Spikevax – 5 пъти, докато между Vaxzevria и Comirnaty е 12 пъти (Фиг.10).



**Фигура 10.** Честота на НЛР в България според вида на ваксината на 1000 дози (с 95% ДИ)

### Разпределение на съобщения за НЛР по пол

Броят на жените, подали съобщения за НЛР от COVID-19 ваксини, е 2321, а броят на мъжете – 1170, т. е. подадените съобщения от жените са около 2 пъти повече, отколкото от мъжете. Сборът от тези числа (3491) е по-малък от общия брой съобщения, тъй като в част от съобщенията полът не е посочен. Броят на съобщенията, разпределени по пол за отделните ваксини, е показан на **Фиг. 11.**



**Фигура 11.** Брой съобщени НЛР по пол и вид на ваксина срещу COVID 19

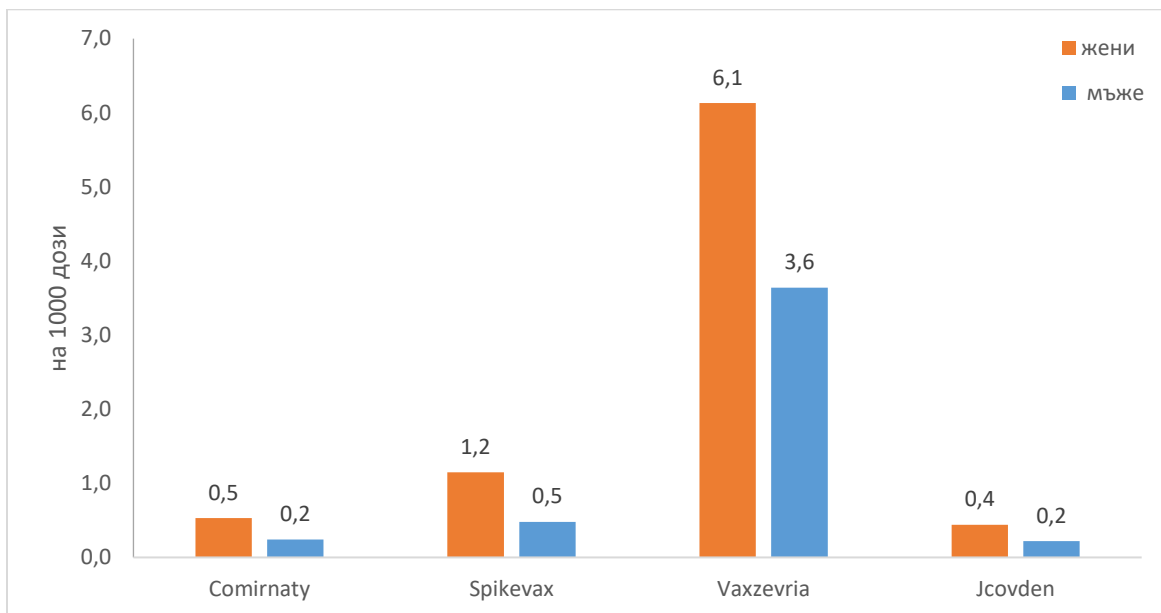
Съобщаемостта варира силно при отделните ваксини, като при всички е 1.7 до 2.4 пъти по-висока при жените (Фиг.12). За сравнение на Фиг.11 е представено разпределението на съобщения за НЛР по пол от европейската база данни EudraVigilance: Comirnaty – 2.55; Spikevax – 2.28; Vaxzevria – 2.55; Jcovden – 1.27, като общото за всички ваксини съотношение жени:мъже е 2.44.

Изразено в съобщения на 1000 дози, общата съобщаемост при жените е 1.03 ‰, а при мъжете – 0.56 ‰. Този показател за отделните ваксини по възраст и пол е представен в таблица 3.

Таблица 3. Брой съобщения на 1000 дози за прилаганите в България ваксини

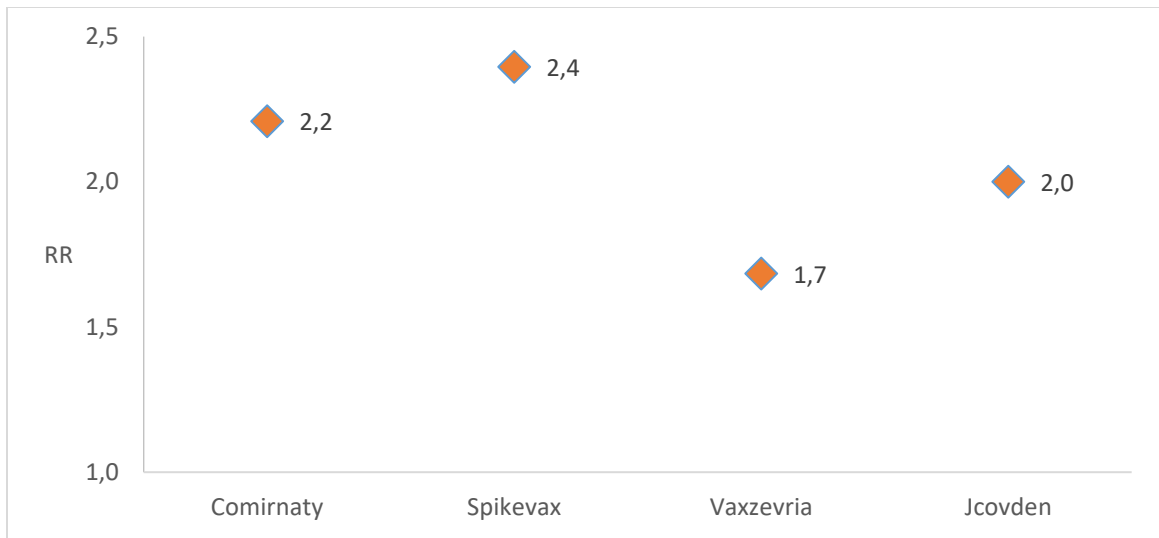
Възраст	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Jcovden
Жени				
0-11	0.51			
12-15		5.78		
16-17	0.28	3.13		
18-24	0.48	1.41	10.12	0.49
25-49	1.09	2.38	12.80	0.58
50-59	0.47	0.97	5.13	0.11
60-69	0.26	0.52	2.31	0.23
70-79	0.10	0.14	1.31	0.25
80+	0.08	0.12	0.82	
<b>Общо жени</b>	<b>0.53</b>	<b>1.15</b>	<b>6.13</b>	<b>0.44</b>
Мъже				
0-11				
12-15	0.68			25
16-17	0.28			38.46
18-24	0.41	0.75	4.69	0.33
25-49	0.40	1.07	6.06	0.19
50-59	0.19	0.12	1.77	0.10
60-69	0.11	0.20	1.35	0.04
70-79	0.09	0.03	0.93	0.19
80+	0.06	0.08	0.62	
<b>Общо мъже</b>	<b>0.24</b>	<b>0.48</b>	<b>3.64</b>	<b>0.22</b>

Най-висока е съобщаемостта при Vaxzevria, която при жените е 12 пъти по-честа от тази при Comirnaty, а при мъжете – 18 пъти. На второ място по съобщаемост е Spikevax, а най-малка съобщаемост има при Jcovden. Разликата между Vaxzevria и Spikevax при жените е 5 пъти, а при мъже 7 пъти, докато тази между Vaxzevria и Jcovden при жени е 15 пъти, а при мъже 18 (Фиг. 12).



**Фиг. 12.** Съобщаемост на Н1П по пол на 1000 дози

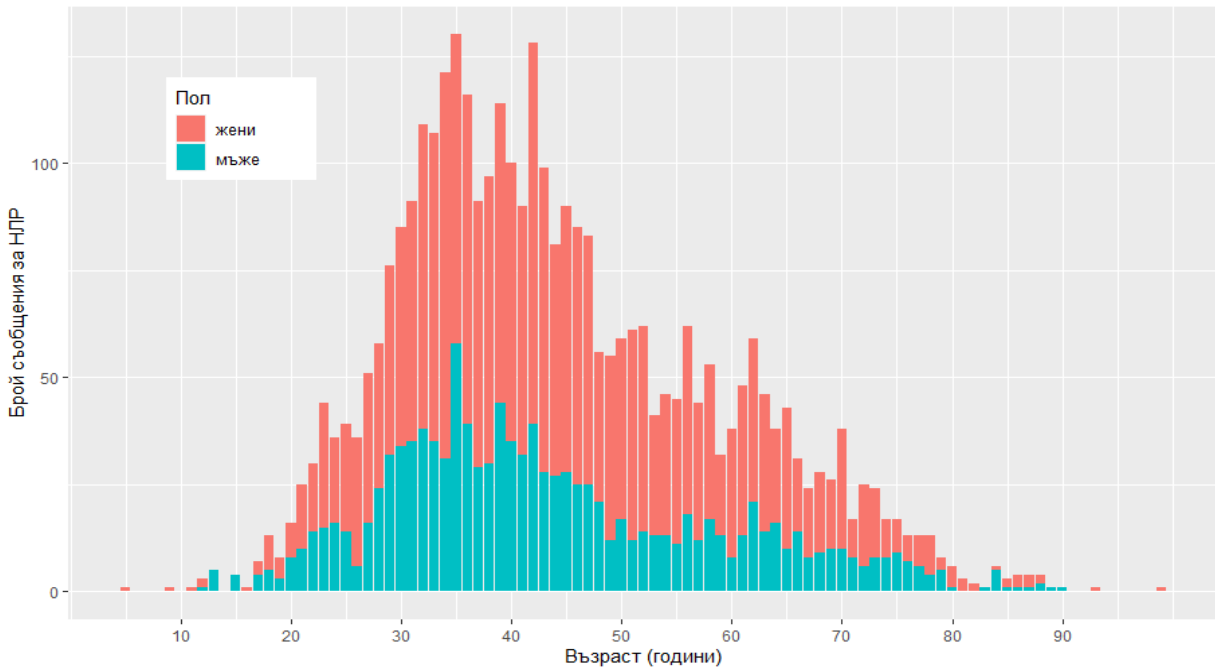
Съотношението между съобщаемостта жени:мъже за отделните ваксини варира от 1,7 пъти до 2,4 пъти като разликата е най-голяма при Spikevax, където съобщаемостта при жените е с 240% по-висока от тази при мъжете и най-ниска при Vaxzevria, където разликата е 170% (Фиг. 13).



**Фиг. 13.** Съотношение на съобщаемостта жени:мъже по вид на ваксината

**Разпределение на съобщенията за НЛР по възраст**

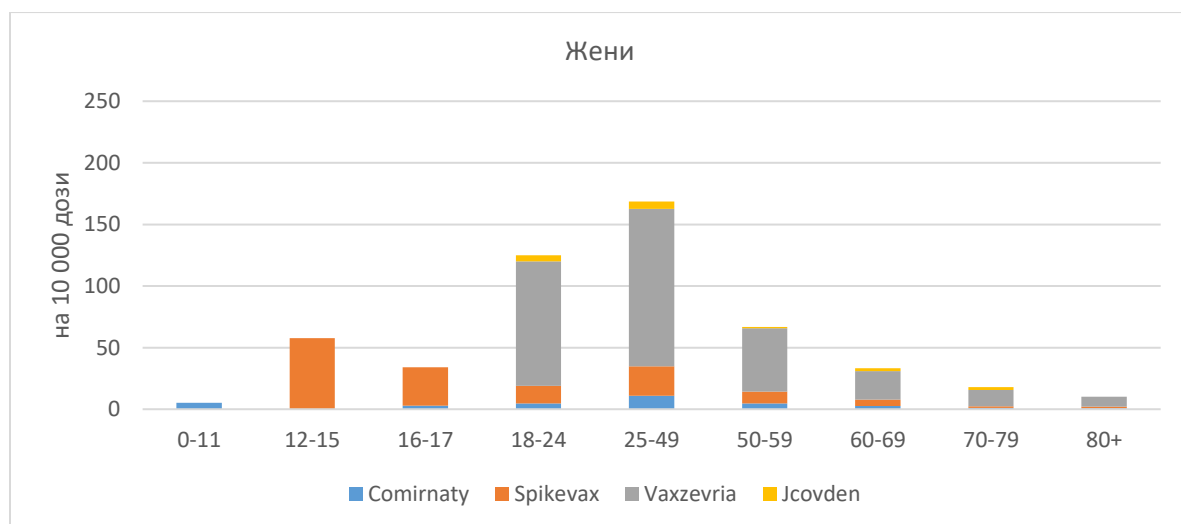
Разпределението на съобщенията за НЛР по възраст за двата пола е представено на **Фиг. 14.**



**Фигура 14.** Разпределението на съобщенията за НЛР по възраст за двата пола

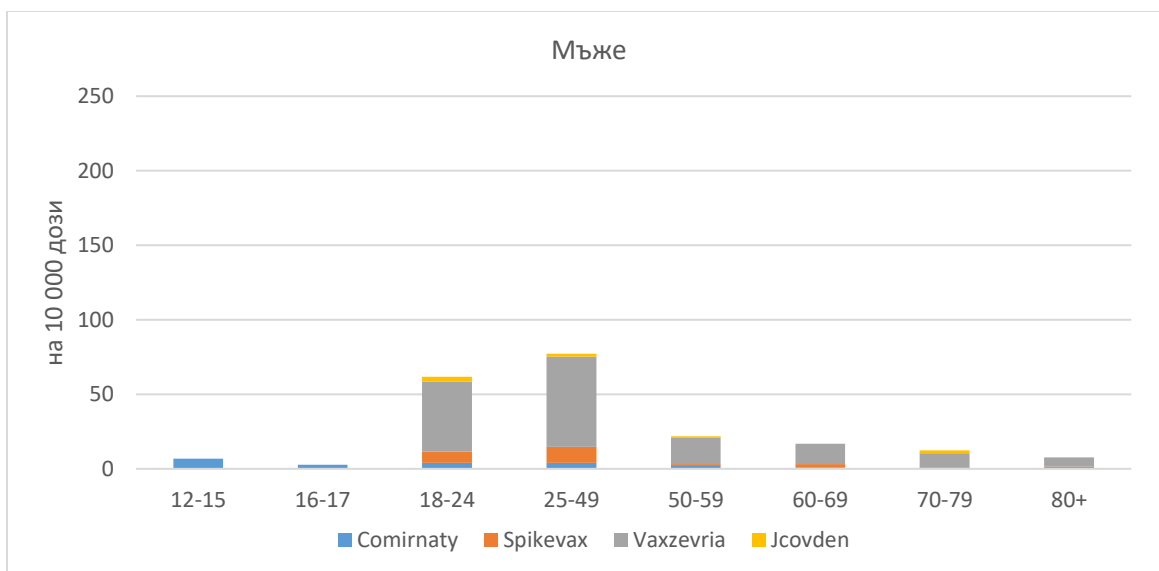
Основната част от НЛР са в интервала от 25 до 45 години с вторичен пик около 63 години.

На Фиг. 15 е представена честота на съобщаване на НЛР по възрастови групи при жените. Най-висока съобщаемост се отчита във възрастовата група от 25 до 49 години, където за ваксината Vaxzevria стойността е най-голяма, а именно 128 съобщения на 10 000 приложено дози, докато за Jcovden се отчита най-ниската стойност – 5,8 съобщения на 10 000 дози. При останалите възрастови групи с увеличаване на възрастта се наблюдава намаляване на честотата на съобщаване на НЛР, което е в съответствие и с данните за реактогенност от клинични изпитвания в предмаркетинговата фаза на ваксините, обект на настоящия анализ.



**Фигура 15.** Честота на съобщаване на НЛР по възрастови групи при жени

Честота на съобщаване на НЛР по възрастови групи при мъжете е представена на фиг. 16. Аналогично на данните при жените и тук най-висока честота се наблюдава във възрастовата група от 25 до 49 години, като за Vaxzevria стойността е най-голяма - 60 съобщения на 10 000 приложено дози, а за Jcovden се отчита най-ниската стойност – 1,9 съобщения на 10 000 дози. За възрастовите групи 50-59 г., 60-69 г. и 70-79 г. стойностите са сходни, но значително по-ниски спрямо тези при групата 25-49 години. При мъжете не се наблюдава същата тенденция на намаляване на броя на съобщения с увеличаване на възрастта както при жените във възрастовите групи над 50 години.



**Фигура 16.** Честота на съобщаване на НЛР по възрастови групи при мъже

### Сериозност на съобщените НЛР

**Сериозна НЛР** представлява всеки неблагоприятен ефект върху здравното състояние, който е станал причина за смъртен изход; непосредствена опасност за живота; хоспитализация или удължаване срока на хоспитализация; значителни или трайни увреждания; инвалидизация; вродени аномалии, други реакции с медицинска значимост .

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени като сериозни, са 514 (14.5%).

Съобщенията, съдържащи информация за смъртни случаи подозирано свързани с прилагане на ваксина срещу COVID-19, са общо 18, като в нито един от тях не е доказана причинно-следствена връзка с приложената ваксина.

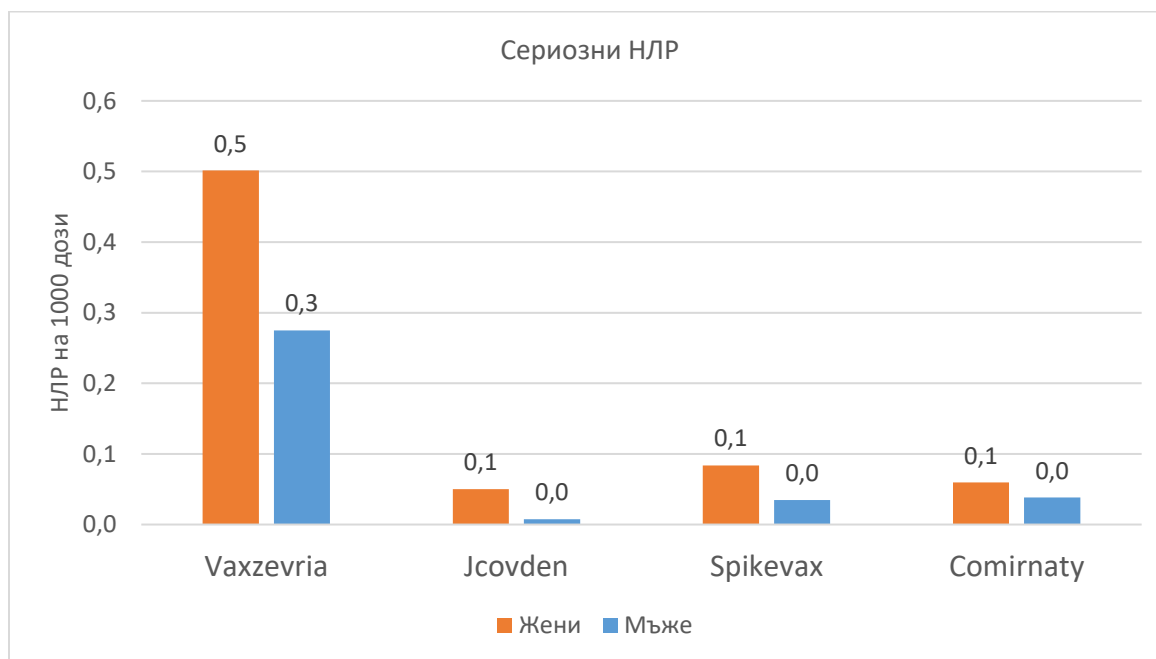
Разпределението на съобщенията за НЛР по пол, сериозност и ваксина е представено на **Табл. 4.**



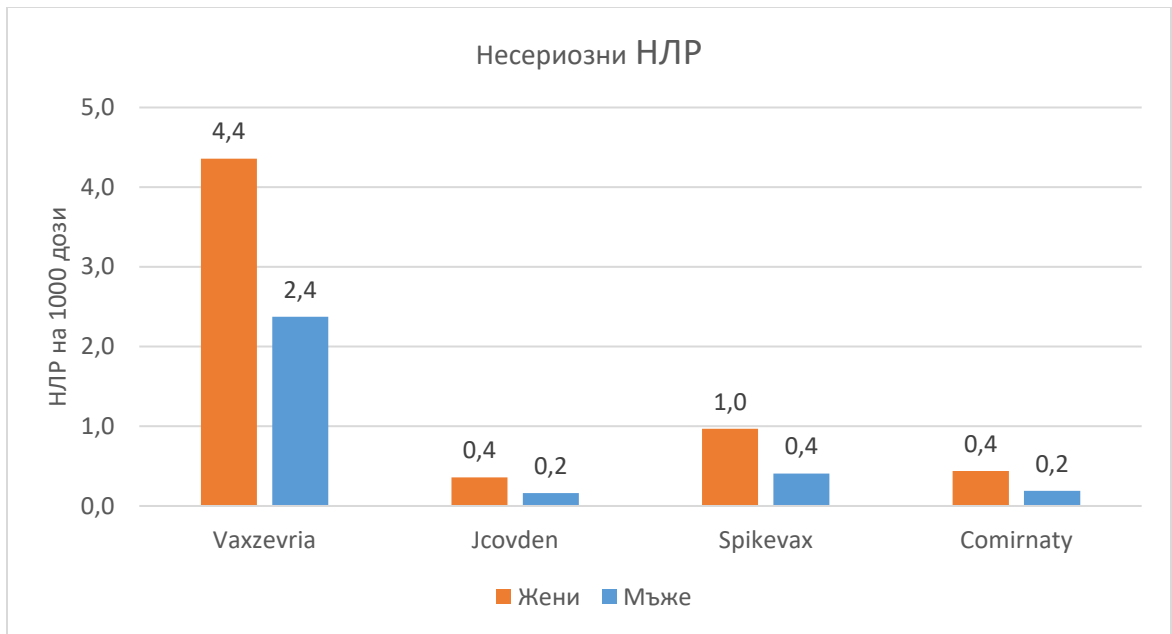
**Таблица 4.** Разпределение на съобщенията по пол, сериозност и ваксина

Пол	Сериозност	Ваксина				Общо
		Comirnaty n (%)	Spikevax n (%)	Vaxzevria n (%)	Janssen n (%)	
Жени	несериозни	673 (88.1)	255 (91.4)	991 (89.7)	86 (87.8)	2005 (89.3)
	сериозни	91 (11.9)	22 (8.6)	114 (10.3)	12 (12.2)	239 (10.7)
Общо жени		764 (100.0)	277 (100.0)	1105 (100.0)	98 (100.0)	2244 (100.0)
Мъже	несериозни	251 (83.1)	94 (92.2)	596 (89.6)	44 (95.7)	985 (88.3)
	сериозни	51 (16.9)	8 (7.8)	69 (10.4)	2 (4.3)	130 (11.7)
Общо мъже		302 (100)	102 (100.0)	665 (100.0)	46 (100.0)	1115 (100.0)

Най-висока е честотата на сериозни НЛР при Vaxzevria – 0,5 на 1000 приложени дози при жени и близо 2 пъти по-малко при мъжете – 0,3. При останалите 3 ваксини честота е под 0,1, като се потвърждава разликата между двата пола (Фиг.17).

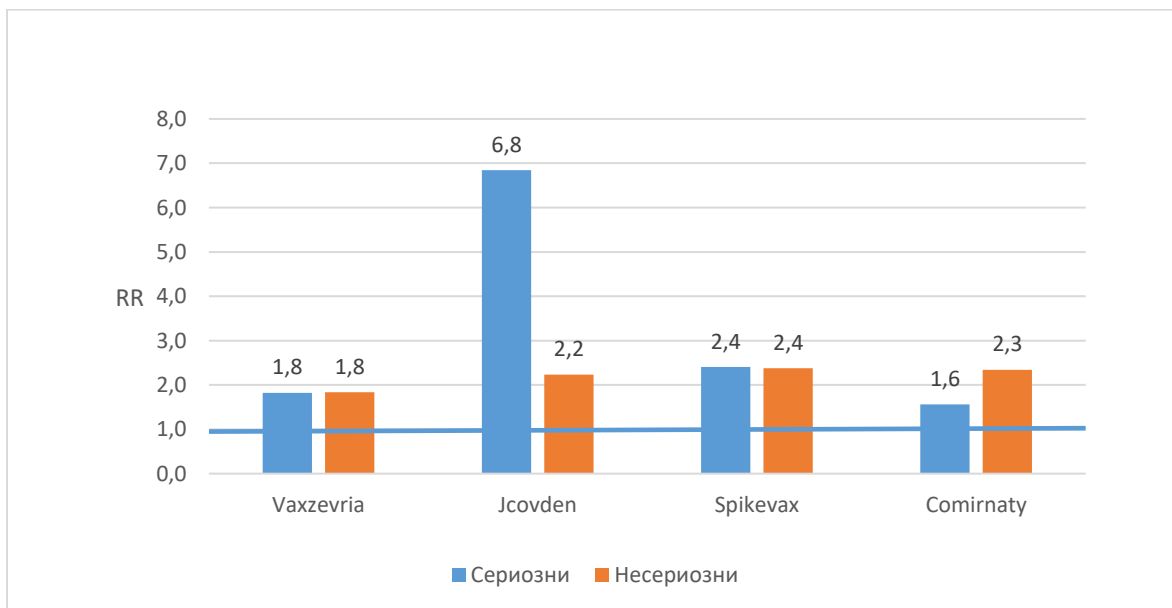


**Фигура 17.** Съобщаемост на НЛР по пол и вид на ваксините при сериозни НЛР



**Фигура 18.** Съобщаемост на НЛР по пол и вид на ваксините при несериозни НЛР

При несериозните НЛР отново Vaxzevria е с най-висока честота – 4,4 при жените и 2,4 при мъжете, а след нея е Spikevax, при която разликата между жени и мъже е 2,5 пъти. Comirnaty и Jcovden имат една и съща честота на НЛР и при двата пола, като тази на жените е 2 пъти по-висока от тази при мъжете.



**Фигура 19.** Съотношение на съобщаемостта по пол - жени:мъже

При сравнение на съобщаемостта на сериозни и несериозни НЛР разликите между двата пола се потвърждават като за Vaxzevria при жените тя е по-висока с 80% и за двете категории. За Spikevax разликата е 140%.

При Comirnaty се наблюдава най-малка разлика при сериозните НЛР, където тя е 60%, а при Jcovden разликата при сериозните е 6,8 пъти, което вероятно се обяснява с малкия брой приложени дози и съответно получени съобщения.

### **Анализ на предикторите на сериозността на НЛР**

За да се установи влиянието на факторите пол, сериозност и ваксина върху възрастта на лицето с НЛР по предсказуем начин, е направен обобщен линеализиран модел (GLM; Generalized Linearized Model) с възраст като променлива на отговора, разпределена според Гама разпределение и предсказващи променливи (фактори) пол, сериозност и ваксина. В първоначалния модел са включени всички фактори и взаимодействия и чрез последователно изключване беше намерен моделът, който отговаря най-добре на наличните данни според най-ниски информационни критерии на Акаике и Байес. В таблица 5 е показана значимостта на въздействията (ефектите) на различните фактори и взаимодействия. Следните факторни нива са взети като базови и поради това не са посочени в таблицата: Пол: мъже, Ваксина: Comirnaty, Сериозност: несериозна.

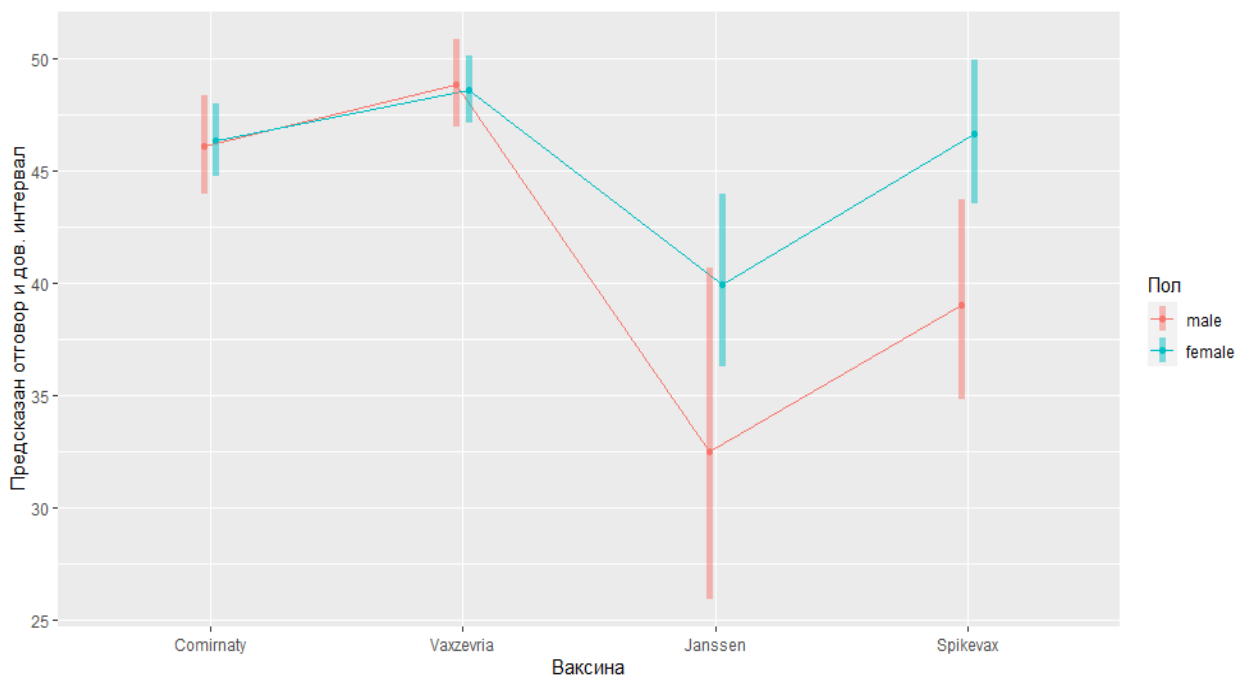
Таблицата показва, че трите фактора (пол, ваксина, сериозност) самостоятелно имат значим ефект върху възрастта на съобщаващото лице, докато взаимодействието пол/ваксина няма значим ефект.

Двойното взаимодействие ваксина/сериозност има значим отрицателен ефект при ваксините Spikevax и Jcovden, което означава, че тези ваксини причиняват сериозни НЛР на по-малка възраст в сравнение с Comirnaty. При тройните взаимодействия ефектът на Spikevax да предизвиква сериозни НЛР на по-висока възраст при жените е също значим ( $p < 0.0001$ ), в сравнение с ефектите на другите ваксини върху възрастта при двата пола.

**Таблица 5.** Ефекти върху възрастта и значимост на изследваните фактори и взаимодействия

Фактор:ниво	Регр. коеф.	Ст. гр.	z ст-т	P ст-т	Значимост
(Отсечка)	3.74	0,010	384.88	0.000	***
Пол:жени	0.04	0.011	3.67	0.000	***
Ваксина:Vaxzevria	0.03	0.012	3.33	0.001	***
Ваксина:Jcovden	-0.15	0.026	-5.56	0.000	***
Ваксина:Spikevax	-0.05	0.019	-2.59	0.010	**
Сериозност:сериозна	0.18	0.022	8.13	0.000	***
Пол:жени*Ваксина:Vaxzevria	-0.02	0.014	-1.50	0.134	
Пол:жени*Ваксина:Jcovden	0.03	0.032	0.90	0.370	
Пол:жени*Ваксина:Spikevax	0.02	0.022	0.96	0.338	
Пол:жени*Сериозност:сериозна	-0.07	0.027	-2.68	0.007	**
Ваксина:Vaxzevria*Сериозност:сериозна	0.04	0.028	1.39	0.165	
Ваксина:Jcovden*Сериозност:сериозна	-0.40	0.135	-2.98	0.003	**
Ваксина:Spikevax*Сериозност:сериозна	-0.24	0.064	-3.72	0.000	***
Пол:жени*Ваксина:Vaxzevria*Сериозност:сериозна	0.02	0.035	0.56	0.575	
Пол:жени*Ваксина:Jcovden*Сериозност:сериозна	0.35	0.145	2.39	0.017	*
Пол:жени*Ваксина:Spikevax*Сериозност:сериозна	0.30	0.073	4.18	0.000	***
Кодове на значимост: 0 '****' 1 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1					

Резултатите от този модел във вид на коригирани средни стойности и коригирани доверителни интервали са представени на графиките на **фиг. 20**, **фиг. 21** и **фиг. 22**, при които на абсцисата са нанесени четирите ваксини, а на ординатата - възрастта в години.

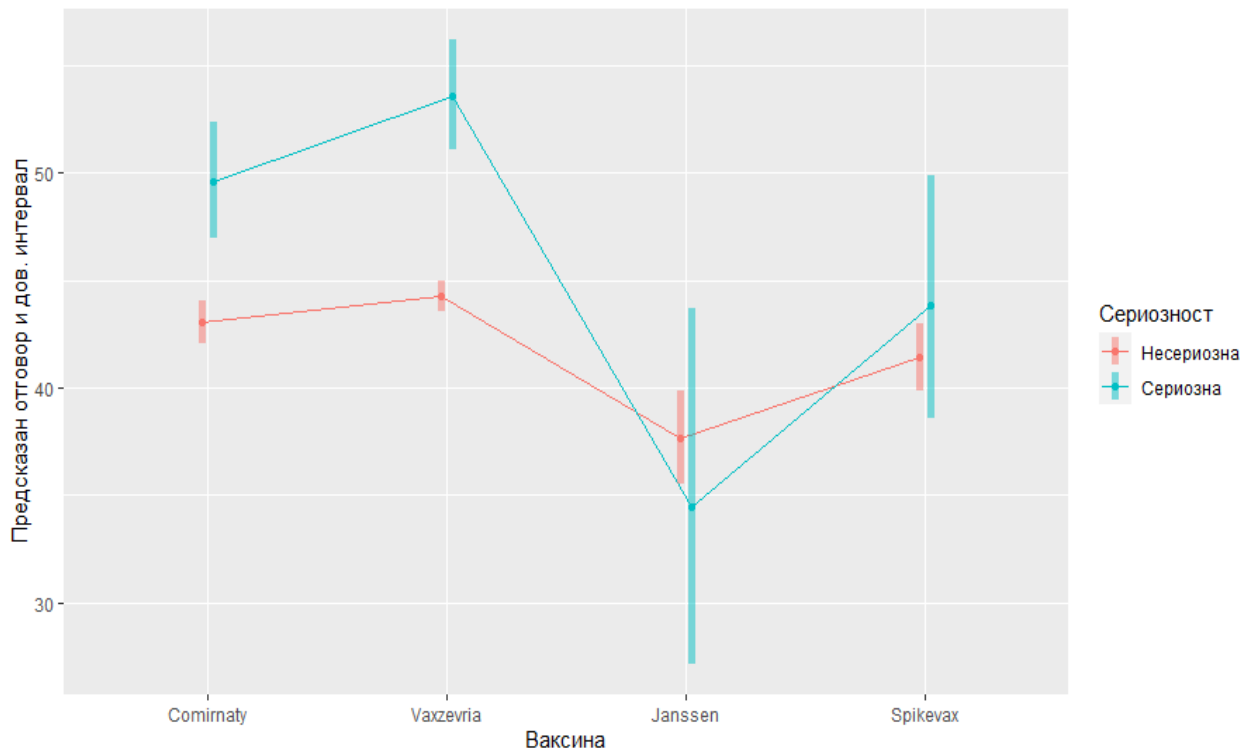


**Фигура 20.** Средни възрасти и 95% доверителни интервали за различните ваксини при двата пола, коригирани по отношение сериозност

На **Фиг. 20** са представени средните възрасти и 95% доверителни интервали за различните ваксини при двата пола, коригирани по отношение сериозност. По ваксини, общо за двата пола, те са както следва, коригирани по отношение на пол и сериозност: Comirnaty 46.2 (44.9 – 47.6); Vaxzevria 48.7 (47.5 – 49.9); Jcovden 36.0 (31.9 – 40.7); Spikevax 42.6 (39.9 – 45.6). Разликите във възрастите при отделните ваксини са значими, с изключение на Comirnaty/Spikevax и Jcovden/ Spikevax. По-ниската средна възраст при Jcovden, в сравнение с останалите ваксини, може да се дължи на факта, че основната част от приложените дози от тази ваксина са в групата 25-49 години и липсва „опашка“ при по-големите възрасти (ср. Фиг. 5).

Като цяло, жените съобщават НЛР на по-висока средна възраст - 45.2 (43.8 – 46.7) години, отколкото мъжете - 41.1 (38.5 – 43.8) години. Тези стойности са коригирани по отношение на сериозност и ваксина. Съотношението на средните възрасти мъже/жени - 0.908 (0.845 – 0.976), е статистически значимо различно от единица,  $p < 0.01$ . Възрастта на съобщаващите жени и мъже не се различава при ваксините Comirnaty и Vaxzevria, но при Jcovden и Spikevax мъжете съобщават НЛР на по-ниска средна

възраст отколкото жените, като при Spikevax тази разлика е значима (отношение мъже / жени 0.837 (0.732 – 0.956),  $p < 0.01$ ).

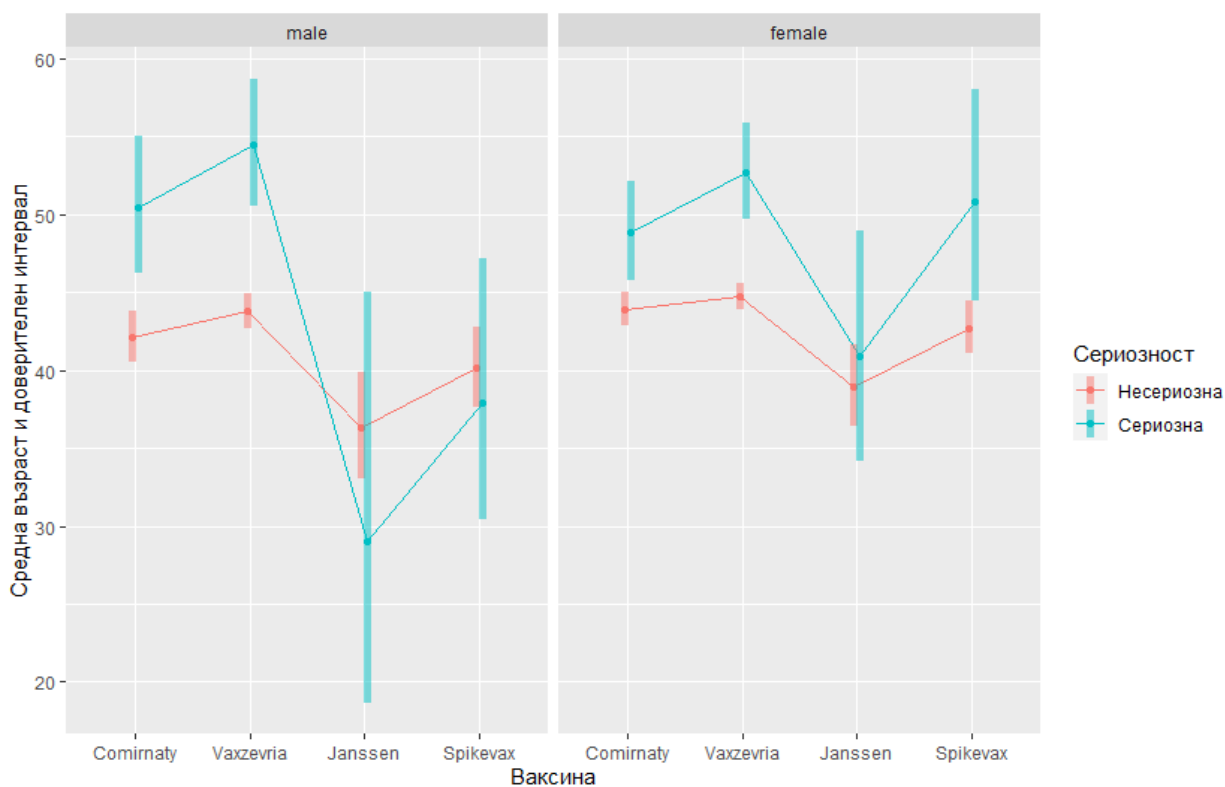


**Фигура 21.** Средните възрасти и 95% доверителни интервали за сериозността на НЛР, коригирани по отношение пол и ваксина

Средните възрасти и 95% доверителни интервали за сериозността на НЛР, коригирани по отношение пол и ваксина, са следните (фиг. 21): несериозни НЛР - 41.5 (40.7– 42.3); сериозни НЛР - 44.8 (41.8–48.0). Съотношението несериозни/сериозни НЛР - 0.927 (0.862–0.997), е значимо по-малко от единица,  $p < 0.05$ . При Comirnaty, Vaxzevria и Spikevax сериозните реакции се появяват на по-голяма средна възраст от несериозните, като при Comirnaty и Vaxzevria разликите са статистически значими ( $p < 0.0001$ ). При Jcovden не може да се твърди за някаква разлика по отношение на сериозност поради припокриващите се и широки доверителни интервали, особено този на сериозните НЛР.

Най-големи и значими разлики ( $p < 0.0001$ ) във възрастите при сериозните и несериозните реакции има при Vaxzevria както при жените (съотношение

несериозни/сериозни - 0.848 (0.798 – 0.902), така и при мъжете (съотношение несериозни/сериозни - 0.804 (0.743 – 0.871)).



**Фигура 22.** Кориgirани средни стойности и кориgirани 95% доверителни интервали за тройните взаимодействия

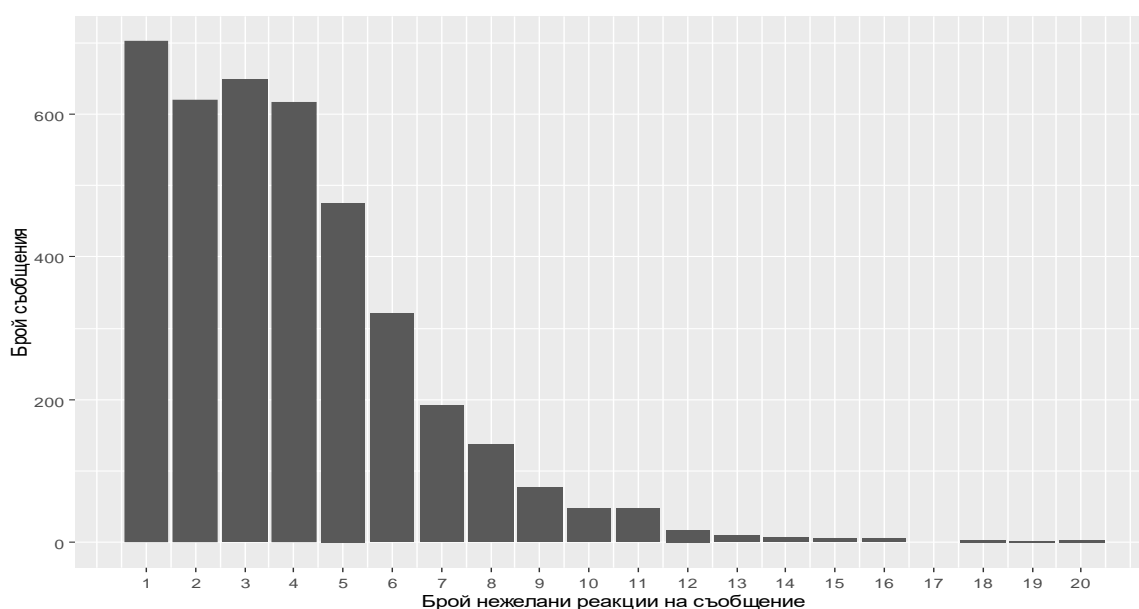
На Фиг. 22 са изобразени кориgirаните средни стойности и кориgirаните 95% доверителни интервали за тройните взаимодействия на фактора „сериозност“ с другите два фактора. При мъжете сериозните НЛР се проявяват на по-висока средна възраст при Comirnaty и Vaxzevria със съотношения несериозни/сериозни съответно 0.836 (0.760–0.920),  $p < 0.0002$  и 0.804 (0.743–0.871),  $p < 0.0001$ , докато при Jcovden и Spikevax се наблюдава обратната тенденция – сериозните НЛР се проявяват на по-ниска средна възраст. Разликите в средните възрасти по отношение несериозни/сериозни НЛР за Jcovden и Spikevax при мъжете, обаче, не са статистически значими. При жените, подобно на мъжете, Comirnaty и Vaxzevria причиняват сериозни НЛР на по-висока средна възраст при съотношения

несериозни/сериозни съответно 0.900 (0.839–0.964),  $p < 0.003$  и 0.848 (0.798–0.902),  $p < 0.0001$ . За разлика от мъжете, обаче, при Jcovden и Spikevax жените проявяват тенденция за сериозни НЛР на по-висока средна възраст. При Spikevax съотношението несериозни/сериозни е статистически значимо: 0.841 (0.732–0.966),  $p < 0.015$ .

### Нежелани реакции в едно съобщение

Процедурата по съобщаване на НЛР позволява да се съобщават повече от една НЛР. В базата на ИАЛ има полета за до 20 НЛР на съобщение.

Данните за брой НЛР в едно съобщение са показани на Фиг. 23. По-голямата част от съобщенията съдържат от 1 до 5 НЛР.



**Фигура 23.** Експериментално разпределение на зависимата променлива брой нежелани реакции на съобщение

Потърсихме връзка между броя на съобщаваните НЛР в едно съобщение и следните потенциални фактори:

1. Времеви период след въвеждане на ваксините в България, представен чрез поредния номер на съобщението - предположението ни е, че с напредване на времето, за което се поставят ваксини, хората ще съобщават по-голям брой НЛР;
2. Вид на приложена ваксина;
3. Пол;
4. Възраст на пациентите;
5. Сериозност на НЛР.



**Таблица 6.** Влияние на предсказващите променливи върху параметъра среден брой НЛР

	Регр. коеф.	Ст. грешка	t	p value
Константа	1.958	0.1789	10.943	< 0.0001
Пореден номер	-2.716e-05	8.699e-06	-3.122	0.0018
Възраст	-0.005771	9.617e-04	-6.001	< 0.0001
Пол:Мъж	-0.1875	0.02699	-6.945	< 0.0001
Ваксина:Vaxzevria	0.2711	0.03158	8.586	< 0.0001
Ваксина:Jcovden	0.3343	0.06740	4.960	< 0.0001
Ваксина:Spikevax	0.2154	0.04768	4.518	< 0.0001
Сериозност:Сериозна	0.2098	0.04659	4.503	< 0.0001

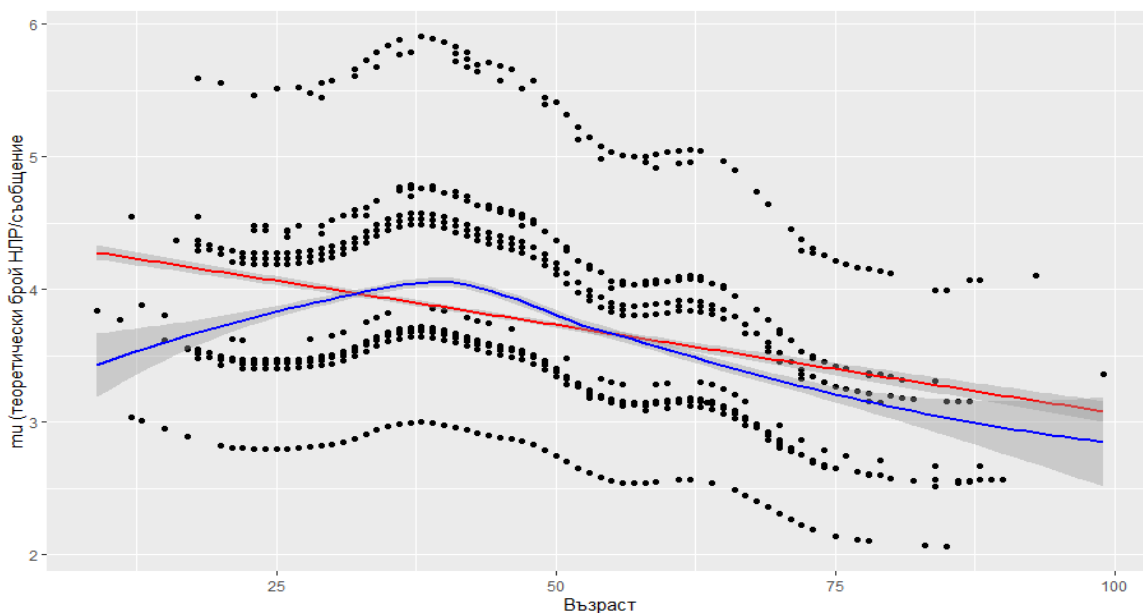
**Таблица 7.** Влияние на факторите върху параметъра  $\sigma$  за НЛР в едно съобщение

	Регр. коеф.	Ст. грешка	t	p value
Константа	-5.904	0.8972	-6.580	< 0.0001
Пореден номер	0.00022	4.169e-05	5.333	< 0.0001
Възраст	0.00962	0.00472	2.037	0.0417
Ваксина:Vaxzevria	-0.8716	0.1458	-5.980	< 0.0001
Ваксина:Jcovden	-1.035	0.3893	-2.659	0.0078
Ваксина:Spikevax	-0.2448	0.1804	-1.357	0.174
Сериозност:Сериозна	0.6590	0.1982	3.325	0.0008

И петте променливи, включени в модела, показват статистически значима връзка с броя на съобщаваните НЛР в едно съобщение.

- С напредване на времето средният брой на съобщаваните НЛР намалява.
- Ваксината Comirnaty (взета за база) най-вероятно провокира по-малко НЛР, тъй като броят на НЛР на съобщение е по-малък в сравнение останалите три ваксини.
- Средният брой на НЛР в 1 съобщение слабо, но статистически значимо намалява с възрастта, като пикът е във възрастта 40 години. Интересното е, че точките, отразяващи средния брой НЛР на съобщение, се разполагат в 4 отчетливо разграничени ивици, които вероятно отговарят на четирите приложени ваксини, като най-ниската е Comirnaty.
- Мъжете съобщават по-малък брой НЛР в едно съобщение от жените.

- Наличието на сериозна реакция в съобщението е свързана с по-голям брой съобщавани НЛР в съобщението в сравнение със съобщенията, в които всички НЛР са „несериозни“.



**Фигура 24.** Предсказана от модела зависимост на брой нежелани реакции на съобщение от възрастта

### **Сравнение на ваксините по видове нежелани лекарствени реакции**

Данните за нежеланите реакции са анализирани, след изчистване от правописни грешки, групиране на синоними и вариантни наименования, обобщаване, преброяване и разпределение по ваксина. Общият брой на НЛР в анализираните 4068 съобщения за НЛР при ваксини срещу COVID-19 е 15563. Броят на НЛР, предизвикани от Vaxzevria (9083), е повече от НЛР, предизвикани от другите три ваксини (6480) (Табл. 8).

Локалните НЛР са 5216 (33.52%), а системните НЛР са 10347 (66.48%). Разпределението на локалните и системните реакции по ваксини е представено в Табл. 8.

**Таблица 8.** Разпределение на локални и системни реакции по ваксини

	<b>Comirnaty</b>	<b>Spikevax</b>	<b>Vaxzevria</b>	<b>Jcovden</b>
Локални реакции	1703 (41.98%)	772 (44.16%)	2523 (27.78%)	218 (32.30%)
Системни реакции	2175 (53.61%)	940 (53.78%)	6201 (68.27%)	423 (62.67%)

Сборът от процентите на локалните и системните реакции е по-малък от 100%, тъй като някои от тях, като „няма сериозна реакция“, „COVID-19“ „неопределена“ и др., не са представени в **Табл. 9**.

Общите разлики за локалните и системните реакции между ваксините са със силна статистическа значимост:  $p < 0.00001$ . При локалните реакции разликите между отделните двойки ваксини са силно значими (кор.  $p < 0.00001$ ) с изключение на Comirnaty-Spikevax, която е незначима и Vaxzevria-Janssen, която е със сравнително слаба значимост (кор.  $p < 0.05$ ). Подобно е положението и при системните реакции: разликите между отделните двойки ваксини са силно значими (кор.  $p < 0.00001$ ) с изключение на Comirnaty-Spikevax, която е незначима и Vaxzevria-Jcovden, която е със средна значимост (кор.  $p < 0.01$ ). В процентно съотношение спрямо всички НЛР за отделната ваксина, аденовирусните ваксини причиняват значително по-малко локални реакции и значително повече системни реакции, отколкото иРНК ваксините.

**Таблица 9.** Локални и системни НЛР с  $\geq 16$  случая

Нежелана лекарствена реакция	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		Janssen		$\Sigma$ N	p
	N	Чест.	N	Чест.	N	Чест.	N	Чест.		
<b>Общо НЛР</b>	4057	141.59	1748	354.20	9083	1,898.91	675	131.53	15563	
<b>Локални НЛР</b>	1703	59.44	772	156.43	2523	527.46	218	42.48	5216	0.0001
Реакции на мястото на инжектиране:	427	14.90	291	58.97	665	139.03	33	6.43	1416	0.0001
<i>болка</i>	263	9.18	119	24.11	479	100.14	28	5.46	889	0.01
<i>зачервяване</i>	57	1.99	58	11.75	55	11.50	1	0.19	171	0.0001
<i>оток</i>	74	2.58	63	12.77	71	14.84	1	0.19	209	0.0001
Болка извън място на инжектиране	630	21.99	261	52.89	1344	280.98	131	25.53	2366	0.05
Парестезия/хипоестезия	125	4.36	31	6.28	107	22.37	18	3.51	281	0.0001
Лимфаденопатия	171	5.97	51	10.33	35	7.32	1	0.19	258	0.01
Оток	84	2.93	28	5.67	85	17.77	7	1.36	204	0.0001
Обрив	82	2.86	28	5.67	64	13.38	7	1.36	181	0.0001
Сърбеж	45	1.57	22	4.46	24	5.02	3	0.58	94	0.01

Стягане	24	0.84	14	2.84	40	8.36	2	0.39	80	0.0001
Кървене	18	0.63	9	1.82	37	7.74	5	0.97	69	ns
Зачервяване	26	0.91	16	3.24	24	5.02			66	0.0001
Парене	14	0.49	6	1.22	23	4.81	2	0.39	45	0.0001
Нагъртване	11	0.38	1	0.20	23	4.81	7	1.36	42	ns
Парализа	20	0.70	5	1.01	16	3.34			41	ns
Спазми	14	0.49	4	0.81	13	2.72	2	0.39	33	ns
Сухота (устни, нос, гърло)	10	0.35	3	0.61	11	2.30			24	ns
Хематома/хемангиома	2	0.07	2	0.41	12	2.51			16	ns
<b>Системни НЛР</b>	<b>2175</b>	<b>75.91</b>	<b>940</b>	<b>190.47</b>	<b>6201</b>	<b>1,296.39</b>	<b>423</b>	<b>82.42</b>	<b>9739</b>	<b>0.0001</b>
Промяна в температура	342	11.94	215	43.57	1617	338.05	95	18.51	2269	0.0001
Главоболие	234	8.17	102	20.67	841	175.82	61	11.89	1238	0.01
Втрисане	160	5.58	83	16.82	797	166.62	35	6.82	1075	0.0001
Неразположение	153	5.34	84	17.02	475	99.30	40	7.79	752	0.0001
Умора	143	4.99	69	13.98	473	98.89	25	4.87	710	ns
Гадене	80	2.79	38	7.70	195	40.77	11	2.14	324	ns
Замайване	70	2.44	22	4.46	139	29.06	12	2.34	243	0.01
Промяна в кръвно налягане	74	2.58	19	3.85	95	19.86	5	0.97	193	0.0001
Тахикардия	57	1.99	15	3.04	90	18.82	8	1.56	170	ns
Диспнея	51	1.78	11	2.23	71	14.84	11	2.14	144	0.05
Сърцебиене	44	1.54	16	3.24	63	13.17	4	0.78	127	ns
Кашляне	36	1.26	9	1.82	70	14.63	8	1.56	123	ns
Потене	17	0.59	13	2.63	86	17.98	6	1.17	122	ns
Световъртеж	37	1.29	7	1.42	63	13.17	7	1.36	114	0.05
Повръщане	29	1.01	7	1.42	62	12.96	7	1.36	105	0.01
Астения (отпадналост)	38	1.33	11	2.23	45	9.41	7	1.36	101	ns
Диария	28	0.98	6	1.22	60	12.54	1	0.19	95	ns
Хрема	18	0.63	8	1.62	53	11.08	1	0.19	80	ns
Нарушения в апетит:	14	0.49	9	1.82	51	10.66	4	0.78	78	ns
Треперене (тремор)	23	0.80	7	1.42	42	8.78	5	0.97	77	ns
Нарушена менструация	28	0.98	15	3.04	26	5.44	6	1.17	75	ns
Сънливост	18	0.63	10	2.03	42	8.78	4	0.78	74	ns
Безсъние	18	0.63	3	0.61	46	9.62	3	0.58	70	ns
Грипоподобни симптоми	11	0.38	5	1.01	51	10.66	3	0.58	70	0.001
Уртикария	18	0.63	9	1.82	13	2.72	2	0.39	42	ns
Тинит (шум в ушите)	14	0.49	11	2.23	13	2.72	4	0.78	42	0.001
Загряване /горещи вълни	11	0.38	5	1.01	19	3.97	3	0.58	38	0.05
Алергия	18	0.63	6	1.22	7	1.46	1	0.19	32	0.001
Пневмония	10	0.35			20	4.18	1	0.19	31	ns
Аритмия	12	0.42	1	0.20	9	1.88	1	0.19	23	ns
Свръхчувствителност	6	0.21	4	0.81	9	1.88			19	ns
Херпес	7	0.24	1	0.20	10	2.09			18	ns
Често уриниране	6	0.21			9	1.88	1	0.19	16	ns

Честота – честота НЛР на 100000 дози; N – абсолютен брой НЛР; Σ N – сума от абсолютен брой НЛР;

ns – не статистически значимо; P – ниво на статистическа значимост

Най-голям относителен дял от локалните НЛР заемат реакциите на мястото на инжектиране 1416 (27.15%) и болка в органи и части на тялото, различни от мястото на инжектиране – 2366 (45.36%). При реакциите в мястото на инжектиране процентните дялове на четирите ваксини спрямо общите НЛР са: 10.53%, 16.65%, 7.32%, 4.89%. В процентно съотношение Spikevax проявява най-често реакции в мястото на инжектиране като разликите му с останалите ваксини са силно значими статистически ( $p < 0.001$ ).

Болката е с най-голям дял (62.78%) от реакциите на мястото на инжектиране. Процентите на тази НЛР спрямо общите НЛР по ваксини са: 6.48%, 6.81%, 5.27%, 4.15%. Няма значими разлики в тези проценти, с изключение на Comirnaty и Vaxzevria: кор.  $p < 0.05$ .

Болката извън мястото на инжектиране е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 15.53%, 14.93%, 14.80%, 19.41%. За разлика от болките локализиращи в отделни органи и части на тялото, болката като обща НЛР се различава с ниска статистическа значимост между отделните ваксини –  $p < 0.02$ . Jcovden, която има най-голям дял по отношение на болка извън място на инжектиране, се различава от Vaxzevria с кор.  $p < 0.02$ , от Spikevax с кор.  $p < 0.05$  и от Comirnaty с кор.  $p < 0.051$ , като последната разлика не е статистически значима.

Лимфоаденопатията (подуване на лимфните възли в различни части на тялото, най-често в подмишницата на инжектираната ръка) е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 4.21%, 2.92%, 0.39%, 0.15%. Общата разлика по отношение на лимфоаденопатия е силно статистически значима ( $p < 0.00001$ ). Тук голямата разлика е между групите иРНК и аденовирусни ваксини, като разликите вътре в групите са малки или липсват. По-точно, разликите по двойки са силно статистически значими с кор.  $p < 0.00001$ , с изключение на разликата между двете иРНК ваксини с кор.  $p < 0.05$  и тази между аденовирусните ваксини, която е без статистическа значимост.

Отоците са със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 2.07%, 1.60%, 0.94%, 1.04%. Общата разлика по отношение на отоците е статистически значима ( $p < 0.00001$ ). Всички разлики по двойки не са статистически значими с изключение на разликата между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.00001$ .

Парестезиите/хипоестезиите (пълна или частична загуба на чувствителност в отделни части на тялото) са със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 3.08%, 1.77%, 1.18%, 2.67%. Общата разлика по отношение на парестезии/хипоестезии е статистически значима ( $p < 0.001$ ). Статистически значими са разликата между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.001$ , Vaxzevria и Jcovden с кор.  $p < 0.02$ , Comirnaty и Spikevax с кор.  $p < 0.02$ .

Системните НЛР са по-многобройни и с повече видове от локалните НЛР, но все пак може да се отделят няколко от тях, които са по-чести.

Температурата (висока, ниска или непостоянна), главоболието и неразположението са най-честите системни реакции. Температурата е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 8.43%, 12.30%, 17.80%, 14.07%. Общата разлика по отношение на температура е силно статистически значима ( $p < 0.00001$ ). Разликите по двойки са силно статистически значими с изключение на Spikevax-Jcovden с кор.  $p < 0.25$  (незначима) и Vaxzevria-Jcovden с кор.  $p < 0.03$ .

Главоболието е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 5.77%, 5.84%, 9.26%, 9.04%. Общата разлика по отношение на главоболие е силно статистически значима с  $p < 0.00001$ . От прегледа на процентите е ясно, че иРНК ваксините причиняват много по-малко главоболие от аденовирусните ваксини. Това се потвърждава от анализа по двойки: разликите между двете иРНК ваксини и двете аденовирусни ваксини са статистически незначими, а четирите останали двойки се различават с различна степен на значимост като най-значима е разликата между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.00001$ .

Втрисането е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 3.94%, 4.75%, 8.77%, 5.19%. Общата разлика по отношение на втрисане е силно статистически значима с  $p < 0.00001$ . От прегледа на процентите е ясно, че иРНК ваксините причиняват по-малко втрисане от аденовирусните ваксини. Това се потвърждава от анализа по двойки: разликата между иРНК ваксините не е значима, между аденовирусните ваксини е средно значима с кор.  $p < 0.004$ , а разликите между Comirnaty и Vaxzevria и между Spikevax и Vaxzevria са силно значими с кор.  $p < 0.00001$ .

Неразположението е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 3.77%, 4.81%, 5.23%, 5.93%. Общата разлика по отношение на неразположение е средно статистически значима с  $p < 0.002$ . От прегледа на процентите е ясно, че иРНК ваксините причиняват видимо по-малко неразположение от аденовирусните ваксини. Анализът по двойки показва, че разликата между двойките ваксини е незначителна с изключение тази между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.002$ .

Умората е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 3.52%, 3.95%, 5.21%, 3.70%. Общата разлика по отношение на умората е силно статистически значима с  $p < 0.0001$ . Анализът по двойки показва, че разликата между двойките ваксини е незначителна с изключение тази между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.0002$ .

Кръвното налягане (високо, ниско, непостоянно) е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 1.82%, 1.09%, 1.05%, 0.74%. Общата разлика по отношение на кръвното налягане е средно статистически значима с  $p < 0.003$ . Анализът по двойки показва, че разликата между двойките ваксини не са значими с изключение тази между Comirnaty и Vaxzevria с кор.  $p < 0.003$ .

Гаденето е със следните проценти от общите НЛР по ваксини: 1.97%, 2.17%, 2.15%, 1.63%. Общата разлика по отношение на гадене не е статистически значима. Анализът по двойки показва, че всички разлики между двойките ваксини са статистически незначими.

### **Нежелани събития от специален интерес (AESI)**

Нежелано събитие от специален интерес (AESI) е определено състояние или събитие, което се случва при някои индивиди след имунизация и което е възможно да е причинно свързано с приложената ваксина. То отговаря на научно или медицинско съображение, което е специфично за дадения продукт и е обект на повишено внимание. Тези НЛР е необходимо да бъдат внимателно следени и потвърждавани от по-нататъшни изследвания. Броят и честотата на съобщенията в ИАЛ AESI, на 100000 поставени дози за четирите ваксини са представени в **Табл. 10**.

**Таблица 10.** Нежелани събития от специален интерес – абсолютен брой и честота на 100000 дози

Реакция	Comirnaty		Spikevax		Vaxzevria		Jcovden		Σ N	p
	N	чест.	N	чест.	N	чест.	N	чест.		
Диспнея	51	1.78	11	2.23	71	14.84	11	2.14	144	0.01
Припадък	36	1.26	15	3.04	49	10.24	5	0.97	105	ns
Тромбоза			2	0.41	32	6.69			34	0.0001
Сърдечна болест/удар	10	0.35	1	0.20	14	2.93			25	ns
Аритмия	12	0.42	1	0.20	9	1.88	1	0.19	23	0.05
Тромбоцитопения/тромбоцитоза			2	0.41	15	3.14	3	0.58	20	0.01
Нарушено зрение	12	0.42	3	0.61	19	3.97	3	0.58	37	0.01
Загуба/нарушение на слуха	7	0.24	4	0.81	2	0.42			13	0.01
Ишемичен инсулт	3	0.10	1	0.20	9	1.88			13	ns
Перикардиален излив	4	0.14	4	0.81	1	0.21			9	0.01
Миокардиален инфаркт (+STEMI)	2	0.07	2	0.41	3	0.63			7	ns
Едностранна лицева парализа (Бел)	4	0.14			2	0.42			6	ns
Миокардит	4	0.14	1	0.20					5	0.05
Тромбоемболизъм белодробен			1	0.20	4	0.84			5	ns
Синдром на Гилен-Баре					4	0.84			4	ns
Анафилактичен шок	2	0.07			1	0.21			3	ns
Мъждене					3	0.63			3	ns
Бъбречно нарушение			1	0.20	2	0.42			3	ns
Бъбречна инфекция			1	0.20	2	0.42			3	ns
Перикардит	2	0.07	1	0.20					3	ns
Остра дихателна недостатъчност	2	0.07			1	0.21			3	ns
Ревматоиден артрит	1	0.03	1	0.20	1	0.21			3	ns
Миелит	3	0.10							3	ns
Конвулсии	2	0.07							2	ns
Инфаркт					2	0.42			2	ns
Микроинсулт	1	0.03			1	0.21			2	ns
Разсеяна втресъдова коагулация					1	0.21	1	0.19	2	ns
Мозъчен инфаркт					1	0.21			1	ns
Хромозомни отклонения	1	0.03							1	ns
Енцефалопатия			1	0.20					1	ns
Белодробна фиброза					1	0.21			1	ns
Обостряне на множествена склероза			1	0.20					1	ns
Миастения гравис	1	0.03							1	ns
Миоперикардит			1	0.20					1	ns
Блефароптоза					1	0.21			1	ns
Ретробулбуларен неврит	1	0.03							1	ns
Остър коронарен синдром			1	0.20					1	ns

Чест. – честота НЛР на 100000 дози; N – абсолютен брой НЛР; Σ N – сума от абсолютен брой НЛР; ns – не е статистически значимо; P – ниво на статистическа значимост

Най-многобройни AESI са диспнея (144) и припадък (105). Техният общ брой е по-голям от броя на всички останали AESI (203). Най-голям брой случаи на диспнея (72) и припадък (49) се наблюдават след прилагане на Vaxzevria. Тази ваксина се отличава от другите по относителен дял за диспнея (14.84) и за припадък (10.24), които са 3–7 пъти по-големи от относителния дял на другите ваксини за тези AESI.



Третата AESI по честота е тромбозата. Тя преобладаващо се причинява от Vaxzevria (32 от общо 34 случая като останалите 2 случая са при Spikevax). Честотата на AESI при Vaxzevria е 6.69 срещу 0.41 при Spikevax. Ако към тромбозата се прибавят другите тромботични състояния, а именно тромбоцитопения/тромбоцитоза, белодробен тромбоемболизъм и разсеяна втресъдова коагулация, честотата на AESI при Vaxzevria е 10.88, срещу 1.02 при Spikevax и 0.77 при Jcovden. Разликата в честотата между ваксините за всички тромботични състояния е значима,  $p < 0.00001$ , което изцяло се дължи на отличието на Vaxzevria от останалите ваксини. Както беше отбелязано тромботичните състояния са характерни за аденовирусните ваксини и особено Vaxzevria и това се потвърждава от нашите резултати. За отбелязване е, че няма нито една съобщена тромботична НЛР при Comirnaty, въпреки най-големия брой поставени дози от тази ваксина.

Докато аденовирусните ваксини се свързват с тромботични състояния, иРНК ваксините се свързват с AESI миокардит/перикардит. Действително, от нашите данни се вижда, че абсолютният брой (честотата) за миокардит при Comirnaty е 4 (0.14), при Spikevax е 1 (0.20); за перикардит при Comirnaty е 2 (0.07), при Spikevax е 1 (0.20); за миоперикардит при Spikevax е 1 (0.20) и за перикардиален излив при Comirnaty е 4 (0.14), при Spikevax е 4 (0.81), при Vaxzevria е 1 (0.21). Честотата общо за всички мио/перикардни състояния при иРНК ваксините е 1.76 срещу 0.21 при аденовирусните ваксини (Vaxzevria). Разликите са статистически значими,  $p < 0.001$ . Разликите по двойки са значими само при двойките Comirnaty-Vaxzevria ( $p < 0.006$ ) и Spikevax-Vaxzevria ( $p < 0.03$ ).

Едностранныя лицева парализа (парализа на Бел) се причинява от възпаление на един от лицевите нерви и притискането му до стените на тесния Фалопиев канал, в който се намира. Съобщава се като рядка в Кратките характеристики на Comirnaty, Vaxzevria и Spikevax. Малкото налични НЛР (4 (0.14) при Comirnaty и 2 (0.42) при Vaxzevria) не дават възможност да се направи заключение относно разликата в честотата между ваксините.

От синдромите най-много НЛР са съобщени за синдрома на Guillen-Barré, аутоимунно неврологично заболяване, което може да доведе до пълна парализа. Присъства само в

Кратката характеристика на Vaxzevria и Jcovden като много рядка НЛР. Всичките съобщени 4 (0.84) AESI със синдрома на Guillain-Barré са при Vaxzevria, но поради малкия им брой не може да се заключи за статистическа значимост на разлика между ваксините.

### **Системи за съобщаване на НЛР в Европа**

Въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват и различни подходи в организацията на системите за ПЛБ.

Лекарствените агенции в страните членки от ЕС са националните компетентни органи, отговорни за дейностите, свързани с ПЛБ, включително и контрола.

През 2013 г. регулаторните агенции на държави членки на ЕС се включиха в проекта SCOPE (Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe), който представлява платформа за активно сътрудничество и обмяна на опит между регулаторните институции. Такъв тип съвместното действие е създадено с цел да бъдат подпомогнати дейностите, свързани с фармакологична бдителност в европейската мрежа, да се минимизира дублирането на работа и да се оптимизира споделянето на опит и ресурси. Основна цел на проекта е да се помогне на националните компетентни органи с по-малко ресурси да развият умения и капацитет в областта на лекарствената безопасност и по този начин да помогнат за опазването на общественото здраве както на национално ниво, така и на Европейския съюз (ЕС) като цяло.

След промените в европейското законодателство, касаещи проследяването на лекарствена безопасност Directive 2010/84/EU и Regulation N1235/2010, държавите членки са задължени да осигурят възможност за директно съобщаване от пациенти на НЛР. За някои държави такава възможност е съществувала и преди промяната. Петнадесет държави въвеждат този начин на съобщаване от 2012 г. – Австрия, Белгия, България, Естония, Финландия, Германия, Гърция, Ирландия, Латвия, Литва, Люксембург, Полша, Португалия, Словакия и Испания.

Дания и Нидерландия са първите държави, които позволяват съобщаването на НЛР от пациентите директно към националния компетентен орган още през 2003 г. Тези държави са последвани от Италия през 2004 г., Великобритания през 2005 г., Швеция през 2008 г. и Хърватска през 2009 г.

### **Нидерландия**

В Нидерландия дейностите по ПЛБ се извършват от независима институция (LAREB), ангажирана не само със събиране, но и анализ на данни за НЛР и обратна връзка към всички заинтересовани страни. Броят на съобщенията, които LAREB събира на годишна база, варира между 20000 и 25000. Ако при анализа им се идентифицира сигнал, цялата информация се докладва на Агенцията по лекарства на Нидерландия (МЕВ - Medicines evaluation board), която извършва оценка.

### **Дания**

В агенцията по лекарства в Дания има създаден Съвет по лекарствена безопасност, който консултира Датската агенция по лекарствата по въпроси, свързани с нежелани реакции и други рискове, свързани с лекарствата. Сред задачите на съвета са:

- Да прави препоръки към Агенцията по лекарствата как да организира процеса на събиране на съобщения за нежелани реакции;
- Да анализира наличната информация за нежеланите реакции (странични ефекти);
- Да прави препоръки относно лекарствена информация за пациенти;
- Да прави препоръки относно предотвратяването на установени грешки при лечението.

Основна цел на Датския съвет по лекарствена безопасност е да допринася за подобряване на качеството на системата за проследяване на лекарствена безопасност, за насърчаване на диалога между пациентите, здравните специалисти и властите, за предотвратяване на странични ефекти от лекарства и насърчаване на безопасната употреба на лекарства.

Съветът се състои от максимум 11 членове, като в състава са включени представители на здравни специалисти, фармацевтични компании, фармацевти, пациенти и потребители.

## **Белгия**

Националният компетентен орган на Белгия е FAMHP (Федерална агенция за лекарства и здравни продукти). Към FAMHP е създаден Белгийски център за лекарствена безопасност (BCPH), който отговаря за координирането на различни задачи, свързани с фармакологичната бдителност като:

- Събиране на данни за фармакологична бдителност: BCPH получава както индивидуални съобщения от пациенти, така и от лекари;
- Събиране на обединени данни от здравни специалисти, притежатели на разрешения за употреба и изследователски центрове, провеждащи клинични проучвания с лекарства;
- Оценка и анализ на данните.

Като основна стратегия FAMHP прилага подход на „активно проследяване на лекарствената безопасност“, като широко информира здравните специалисти за последните новини относно наблюдението на лекарствата и се стреми максимално да улеснява докладването на страничните ефекти. Целта на FAMHP е насочена не само към броя на съобщенията за странични ефекти, но и към подобряване на качеството им.

## **Великобритания**

Във Великобритания институцията, отговорна за проследяване на лекарствена безопасност, е MHRA (Medicines and Healthcare product Regulatory Agency). Към нея се съобщават подозирани нежелани лекарствени реакции, постваксинални реакции, инциденти с медицински изделия, дефектни или фалшифицирани (фалшиви) продукти. MHRA поддържа платформа, наречена Жълта карта. За съобщени подозирани НЛР MHRA публикува информация под формата на интерактивни

профили за анализ на лекарства (iDAPs). Лекарствата са изброени по азбучен ред по името на активното вещество, а не по търговско наименование. Всеки iDAP съдържа пълни данни за всички спонтанни подозирани нежелани лекарствени реакции, съобщени чрез платформата Жълта карта както от здравни специалисти, така и от пациенти. Те също така включват доклади от фармацевтични компании. Информацията относно подозирани нежелани реакции към ваксини към 2022 г. не е достъпна чрез iDAP, но е достъпна при поискване.

Предоставените iDAP се актуализират редовно, като е необходим около един месец от получаването на съобщението до неговото появяване в iDAP.

MHRA съобщава за планирани промени във функционалността на системата, които да позволят:

- Проследяване на съобщението, докато преминава през процеса на преглед от Агенцията, както и възможност за актуализация на данните;
- Възможност за управление на информацията за лекарствени продукти от списък за наблюдение;
- Визуализация на данни, която позволява преглед на информацията по удобен и достъпен за потребителя начин.
- За редовни съобщители - функция за търсене, която позволява предишни доклади да бъдат намерени лесно.

### **Сравнителен анализ на функционалностите на системите за съобщаване на НЛР в България, Белгия, Великобритания, Дания и Нидерландия**

Изборът на държави за целите на сравнителния анализ е направен по следните причини:

- Нидерландия е държавата с най-голяма честота на съобщения на 1000 поставени дози;

- Дания е от първите държави, които въвеждат възможност за съобщаване на НЛР още през 2003 г.,
- Белгия има сходна честота на съобщения на 1000 дози с България, като и двете страни въвеждат възможността за съобщаване на НЛР от пациенти едновременно през 2012 г.
- Великобритания има сериозни традиции в проследяването на лекарствена безопасност, както и високо ниво на дигитализация на системата.

Развитието на системите в изучаваните страни се осъществява в два основни етапа: (1) края на 60-те - началото на 70-те години и (2) след 2000 г., когато системите се отварят към обществото и пациентите.

България е съзвучна с останалите страни, като онлайн формулярите за съобщаване на НЛР са леснодостъпни в интернет мрежата.

**Таблица. 11.** Развитие на системите за съобщаване на НЛР

Държава	Година на въвеждане на система за ПЛБ	Година на въвеждане на възможност за съобщаване на НЛР директно от пациенти	Година на присъединяване към WHO PIDM	Брой действия за достигане на онлайн формуляр	Брой действия за сваляне на онлайн формуляр
България	1971	2012	1975	1	2
Белгия	1976	2012	1977	3	3
Дания	1968	2003	1971	4	5
Нидерландия	1963	2003	1968	1	2
Великобритания	1964	2005	1968	3	4

Сравнението между системите по отношение на каналите, по които може да се съобщава за НЛР, показва, че няма съществени разлики между 5-те страни (Таблица 12). Поне 3 различни канала са достъпни за пациенти и здравните професионалисти за съобщаване на НЛР.

**Табл. 12.** Канали за подаване на съобщение за НЛР и особености на формулярите, използвани от системите

Държава	Съобщаване по пощата	Съобщаване по имейл	Съобщаване чрез онлайн формуляр	Съобщаване по факс	Съобщаване по телефон	Съобщаване чрез мобилно приложение	Разлики във формуляри за различни групи лп	Разлики между онлайн и хартиен формуляр
България	да	да	да	да	да	не	не	да
Белгия	да	да	да	не	да	да	не	да
Дания	да	да	да	не	да	да	не	няма информация
Нидерландия	да	не	да	не	да	не	не	да
Великобритания	да	да	да	да	да	да	не	да

По отношение на събираната информация чрез двата варианта на формулярите (хартиен/онлайн) няма съществени различия между сравняваните страни. Въпреки съществуването на различни формуляри за пациенти и за здравни професионалисти, базовият обем на информация за пациента е гарантиран и чрез двата формуляра.

**Табл. 13.** Сравнение на хартиен и онлайн формуляр

Държава	Различни хартиени формуляри за медицински лица и пациенти	Брой задължителни полета за медицински специалисти	Брой задължителни полета за пациенти	Различни онлайн формуляри за медицински лица и пациенти	Брой задължителни полета за медицински специалисти	Брой задължителни полета за пациенти
България	да	9	10	да	9	10
Белгия	да	0	0	да	10	9
Дания	да	-	-	да	9	12
Нидерландия	да	0	0	не	11	11
Великобритания	да	0	9	да	12	20

Например детайлното сравнение на онлайн формулярите за пациентите показва, че всички страни регистрират имената и възрастта на пациента, но не и пола. Регистрира се кое лекарство е евентуален причинител на нежеланите симптоми. С изключение на

Белгия и Дания другите три страни не регистрират прием на други ЛП освен на подозирания.

Предоставени са свободни текстови полета, за да се разреши на пациентите да опишат симптомите си, с изключение на Обединеното кралство, където е предложен падащ списък с възможни НЛР, от който попълващият трябва да направи своя избор.

В Нидерландия пациентите могат да качат и снимка (напр. на предполагаеми странични ефекти или писмо/документ) към онлайн формуляра. Във всички страни в онлайн формуляра се дават допълнителни обяснения/примери към поставените въпроси за улесняване на попълването на формуляра. Онова, което отличава българския онлайн формуляр, е липса на поле за определяне на сериозността на НЛР от гледна точка на пациента, както и какъв е изходът от провежданото лечение.

**Табл. 14.** Информация, събирана чрез онлайн формуляра за пациенти

	Задължителни полета на онлайн формуляр									
	Информация за пациент			Информация за лекарствен продукт		Информация за НЛР			Информация за съобщител	
	име/ инициали	възраст	пол	подозиран ЛП	други ЛП	симптоми	сериозност	изход	име	контакти
<b>Държава</b>										
България	да	да	да	да	не	да	не	не	да	да
Белгия	да	да	да	да	да	да	да	не	не	не
Дания	да	да	не	да	да	да	да	да	да	да
Нидерландия	да	да	не	да	не	да	да	да	не	да
Великобритания	да	да	не	да	не	да	да	да	да	да

Важен аспект от дейността на изброените агенции е популяризирането на значимостта от съобщаване на НЛР чрез различни организирани информационни кампании.



**Табл. 15.** Методи за популяризиране на възможността за съобщаване на НЛР от пациента

Държава	Обратна връзка към съобщител	Популяризиране чрез медии и социални медии	Популяризиране чрез медицински специалисти	Популяризиране чрез пациентски организации	Кампании, насочени към обществото
България	да	да	да	да	да
Белгия	да	да	не	не	да
Дания	не	да	да	да	не
Нидерландия	да	да	да	да	да
Великобритания	да	да	да	да	да

Сравнителният анализ показва, че и в това отношение българската система е сравнима с другите четири страни спрямо основните насоки и прицелни групи за популяризиране на достъпа до системата за съобщаване на НЛР.

През 2016 г. в България стартира кампанията "Седмица на осведомеността" - инициатива по проекта за съвместни действия SCOPE. Една от основните ѝ цели е повишаването на осведомеността на населението относно националните системи за съобщаване на подозирани нежелани реакции на лекарствата. Кампанията се провежда с подкрепата на Центъра за проследяване на лекарствената безопасност (Uppsala Monitoring Centre, UMC) на СЗО в Упсала, Швеция.

Редица организации, включително Европейската агенция по лекарствата, Европейската комисия и пациентски организации, неправителствен алианс от пациентски организации по редки болести, подкрепят тази инициатива. Всеки ден в рамките на кампанията се публикуват различни информационни материали, приканващи към повишена активност за съобщаване на подозирани нежелани реакции на лекарствата. С цел максимална ангажираност и от страна на медиите, те биват информирани предварително за плана за публикуване и конкретно съдържание по дни. Справка на интернет страниците на 4-те агенции потвърждава участието им в кампанията. ИАЛ също е партньор на инициативата от самото и начало.

## Обсъждане

Анализът на нормативната рамка за проследяването на лекарствената безопасност потвърждава, че чрез присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. лекарствената ни регулация е хармонизирана с тази на Общността.

В настоящото изследване са включени всички съобщения за нежелани събития след имунизация с ваксини срещу COVID-19, които са подадени от лица, пребиваващи в България и обработени от 01.01.2020 г. до 31.03.2022 г., включително интервала от ваксинацията до съобщението за НЛР.

В базата на ИАЛ се наблюдава силно повишаване на общия брой на съобщаваните НЛР за сметка на тези, свързани с ваксините срещу COVID-19, които са значително повече от всички други НЛР, достигащи в пиковите периоди близо 70% от общия брой съобщения.

Средната съобщаемост за България в базата на ИАЛ - 0.90 съобщения на 1000 дози поставена ваксина, е близка до тази на Италия. Първите 4 страни (Нидерландия, Австрия, Естония, Дания) имат следния брой съобщения за НЛР на 1000 дози: 6.4, 5.5, 3.4 и 2.4

По-висока активност в съобщаването на НЛР за изследвания период показват пациентите (90% от всички съобщения са подадени от пациенти), което е значително по-високо спрямо предходни периоди. Нарастването на броя на съобщенията за НЛР не е плавно, а се очертават 3 по-големи скока: през месеците февруари, юли и ноември на 2021 г.

Честотата на съобщения на 1000 приложени дози варира във времето, като тя е най-висока в първите месеци след началото на ваксинационната кампания, когато броят на приложените дози е значително по-малък поради ограниченията в доставките. След месец май за ваксините Comirnaty, Jcovden и Spikevax се наблюдават по-малки разлики между отделните месеци. Най-висока е честотата на съобщения на 1000 приложени дози през месец юли 2021 г., когато се достига стойност от близо 50 НЛР на 1000 дози.

Разликата между честота на НЛР е най-голяма между Vaxzevria и Jcovden – 16 пъти, а най-малка между Vaxzevria и Spikevax – 5 пъти, докато между Vaxzevria и Comirnaty е 12 пъти.

Съобщаемостта варира силно при отделните ваксини, като при всички е от 1.5 до 2.2 пъти по-висока при жените. Основната част от НЛР са във възрастовия интервал от 25 до 45 години с вторичен пик около 63 години.

Данните от базата на ИАЛ показват, че делът на системните реакция е по-висок от този на локалните - локалните са 5216 (33.52%), а системните са 10347 (66.48%). В процентно съотношение спрямо всички НЛР за отделната ваксина, аденовирусните ваксини причиняват значително по-малко локални реакции и значително повече системни реакции, отколкото иРНК ваксините.

Най-голям дял от локалните НЛР заемат реакциите на мястото на инжектиране 1416 (27.15%) и болка в органи и части на тялото, различни от мястото на инжектиране – 2366 (45.36%). Температурата (висока, ниска или непостоянна), главоболието и неразположението са най-честите системни реакции.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени като сериозни, са 514 (14.5%).

Най-висока е честотата на сериозни НЛР при Vaxzevria – 0,5 на 1000 приложени дози при жени и близо 2 пъти по-малко при мъжете – 0,3. При останалите 3 ваксини честота е под 0,1, като се потвърждава разликата между двата пола.

Сериозните НЛР при ваксините Comirnaty и Vaxzevria възникват при по-висока средна възраст и при двата пола. При Spikevax сред жените сериозните НЛР са на по-висока средна възраст, а при мъжете има тенденция сериозните НЛР да се проявяват на по-ниска средна възраст. При Jcovden тенденциите са като при Spikevax, но липсва статистическа значимост. Най-многобройни нежелани събития от специален интерес (AESI) са диспнея (144) и припадък (105); техният общ брой е по-голям от броя на всички останали AESI (203). Най-голям брой случаи на диспнея (72) и припадък (49) се наблюдават след прилагане на Vaxzevria. Третата AESI по честота е тромбозата. Тя преобладаващо се причинява от Vaxzevria (32 от общо 34 случая, като останалите 2 случая са при Spikevax).

Извършеният анализ на системите за проследяване на лекарствена безопасност показва, че въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията им.

Повишената обществена осведоменост относно програмата за ваксинация срещу COVID-19, контактите и обучението на доставчиците на здравни услуги и болниците относно изискванията за съобщаване за нежелани реакции за ваксините срещу COVID-19 и спазването на изискванията за съобщаване на EUA от доставчиците и здравните системи, вероятно са допринесли за голямото количество на получените съобщения. От друга страна, безпрецедентно високите нива на ваксинационен интензитет (брой поставени дози за единица време) допълнително увеличиха действително получените, а оттам и съобщаваните нежелани реакции.

По-голямата съобщаемост на НЛР при жените би трябвало да се очаква, ако се сравни с дългосрочно съобщаване на НЛР от всички лекарства. Например в един анализ на базата за нежелани лекарствени реакции на СЗО VigiBase, глобалната база данни за съобщения за НЛР при индивидуални случаи в периода 1967г. - 02.01.2018 г. са анализирани 9056566 (60.1%) съобщения от жени и 6012804 (39.9%) съобщения от мъже, като подобна по-висока пропорция на жените се наблюдава във всички възрастови групи. Ако се степенуват съобщаваните НЛР по сериозност, обаче, мъжете съобщават средно по-сериозни НЛР от жените. В базата v-safe за шестмесечния период от 14.12.2020 г. до 14.06.2021 г. са получени 4223610 съобщения за НЛР от жени и 2482633 съобщения от мъже след първа доза и 3640799 съобщения от жени и 1980553 съобщения от мъже след втора доза от иРНК ваксините Comirnaty и Spikevax. Друго изследване установява, че конкретно по отношение на Comirnaty отношението на съобщаемост жени/мъже е 1.89 за първата доза и 1.82 за втората доза. Могат да бъдат дадени още много такива примери, тъй като преобладаването на съобщенията за НЛР от жени е повсеместно.

Съществуват много различни обяснения за тази значително по-висока съобщаемост при жените, но всички те се свеждат до следните основни твърдения:

1. Жените боледуват по-често и по-продължително от мъжете.
2. Жените приемат повече по количество и видове лекарства.

3. Жените страдат от повече и по-сериозни НЛР и/или ги съобщават по-често поради присъща склонност към комуникация на състояния и усещания, включително такива, които считат за патологични.

Специално по отношение на COVID-19 точка 1 е невалидна, тъй като има много изследвания, които показват, че хоспитализираните и починали от COVID-19 мъже са повече от жените, въпреки че заболяемостта е една и съща при жени и мъже. По точка 2, въпреки че жените са по-склонни да се ваксинират срещу COVID-19, броят на дозите приложени на мъже има тенденция да се изравни с този при жени, поради наличието на елемент на принуда при ваксинирането (напр. изискването за зелен сертификат). До края на март 2021 г. в България са поставени 2259687 дози на жени и 2090601 на мъже, със съотношение 1.08, а както видяхме по-горе съобщаемостта спрямо дози приложена ваксина е близо 2 пъти по-голяма при жените. Следователно увеличената съобщаемост при жените най-вероятно се дължи предимно на предположението от точка 3.

Установеното разпределение по възраст се потвърждава и от други изследвания. Например в активната програма за наблюдение AusVaxSafety в Австралия за периода февруари - август 2021 г. с 4 851 480 участници, имунизирани с Comirnaty и Vaxzevria и използвайки Байесов модел с коригиране за факторите място на ваксиниране, юрисдикция, медицински състояния и демографски характеристики, авторите установяват, че вероятността за съобщаване на AEFI намалява с възрастта, с изключение на това, че са по-ниски за респондентите на възраст 16-19 години, отколкото за тези на възраст 20-39 години (и за двете ваксини, и за двете дози), и че за първата доза Comirnaty шансовете се повишават от възраст 16-20 години до 30-39 години, преди да намалее. Жените са по-склонни да съобщават за AEFI, отколкото мъжете (и за двете ваксини, и за двете дози; съотношение жени/мъже - 1,53–1,84).

Най-високата степен на съобщаемост при Vaxzevria е изненадваща предвид факта, че аденовирусните ваксини, и в частност Vaxzevria, поражда по-голям брой съобщения за НЛР отколкото иРНК ваксините. Според данните в базата на EudraVigilance, съобщаемостта при Vaxzevria за Нидерландия е 1370 съобщения на 100000 дози, сравнена с Comirnaty – 478 и Spikevax – 633. В този случай най-високата съобщаемост е при другата аденовирусна ваксина Jcovden – 1724 съобщения на 100000

доза, но трябва да се вземе предвид, че в Нидерландия Jcovden има по-голям дял при имунизациите отколкото в България. В базата за НЛР, поддържана от германския регулаторен орган за биологични лекарствени продукти - институт „Паул Ерлих“, съобщаемостта за Vaxzevria е 475 съобщения за 100000 дози срещу 168 съобщения за Comirnaty, 210 съобщения за Spikevax и 352 съобщения за Jcovden. Ваксината NuvaXovid (на Novavax), която е класическа антигенна ваксина, има най-висока съобщаемост – 690 съобщения за 100000 дози. Авторите обаче предупреждават, че резултатите за NuvaXovid трябва да се интерпретират предпазливо поради малкия брой съобщения за тази ваксина.

В кохортно наблюдателно проучване в Нидерландия с 22184 участници, 13959 (62.9%) от които са получили реактогенност с помощта на логистичен модел, е установено, че спрямо Comirnaty, Vaxzevria има 5.18 пъти по-голяма вероятност (OR) за НЛР, следвана от Spikevax (OR 2.16) и Jcovden (OR 1.65). Съотношението на шансовете жени/мъже е 2.08, а по-възрастните участници изпитват по-малка реактогенност: в сравнение с възрастовата група <50 г., OR за възрастовите групи е 50–60 г., 61–79 г. и  $\geq 80$  г. са съответно 0.36, 0.15 и 0.10. За системната реактогенност OR за аденовирусните ваксини са дори по-високи: Vaxzevria – 7.62 и Jcovden – 3.02. Резултати от България потвърждават изводите от логистичния модел, използван в проучването на Rolfes и сътр.

Възможна причина за високата реактогенност, наблюдавана при Vaxzevria, е нейният вектор – аденовирус, изолиран от маймуна. Както всеки вирус, този аденовирус носи по повърхността си множество антигенни детерминанти, всяка от които предизвиква специфичен имунен отговор. Тъй като аденовирусът е хетероложен, имунизираният индивид вероятно никога не се е срещал с голяма част от антигенните детерминанти. Но дори и аденовирусът да е хомоложен (както е при Jcovden), при естествено заразяване той се натрупва в синусите и гърлото, предизвиквайки леки респираторни заболявания и рядко прониква в кръвта и лимфата, за да предизвика пълноценен имунен отговор. Затова, при имунизацията с жив аденовирус, той, носейки се в кръвния поток задейства всичките механизми, които му дават възможност да проникне в клетките. Това е свързано с конформационни промени на различни протеини по повърхността на аденовируса, които последователно изваждат на показ нови и нови

антигенни детерминанти. Всяка от тях се разпознава от имунната система и задейства отделна верига от взаимодействия, създаваща специфични клетъчни и хуморални (антителни) имунни отговори. Целият този сложен имунен процес изисква много енергия, която се отнема от енергията, необходима за нормалната работа на важни органи като мозъка и сърцето. Оттук и големият относителен дял на системни НЛР като висока температура, главоболие, втрисане, гадене, сърцебиене и т. н.

Горното предположение се потвърждава от откритието, свързано с изясняване на механизма, по който аденовирусът на Vaxzevria (ChAdOx1), а също и на човешкия аденовирус на Jcovden предизвикват една от характерните за аденовирусните ваксини AESI – причинена от ваксина имунна тромботична тромбоцитопения (VITT), позната също като синдром на тромбоза с тромбоцитопения (TTS).

Тези тромбозни събития, свързани с аденовирусните ваксини, може да настъпят на 4-28-и ден след приложението на ваксината и засягат основно жените под 55-годишна възраст. Те не се изчерпват само с VITT. По подобен механизъм (NETоза) може да се породят няколко вида тромботични събития: тромбоза на мозъчните венозни синуси (CVST), която се изразява в силно главоболие и понякога симптоми, наподобяващи инсулт (слабост в крайник и/или лицеви мускули), припадъци и кома. Други НЛР са тромбоза на спланхиалната вена, която може да причини стомашна болка, натрупване на течност в стомашната кухина и стомашно-чревно кръвотечение; белодробен емболизъм; артериална тромбоза; разсеяна втресъдова коагулация (DIC), дифузно образуване на кръвни съсиреци във всички кръвоносни съдове. DIC може да причини множество симптоми, включително абнормно кръвотечение, диспнея, болка в гърдите, неврологични симптоми, ниско кръвно налягане и подуване. Пониженият брой на тромбоцитите може да се прояви като петехии (многобройни малки червени точки под кожата) извън мястото на инжектиране (системна НЛР).

Резултатите от настоящото проучване потвърждават част от заложените работни хипотези. Действително съобщаваните НЛР в основната си част са тези, които са установени в рамките на клиничните изпитвания преди ваксините да получат разрешение за употреба. Потвърждава се и много ниската честота на сериозни НЛР-при Vaxzevria е 0,4 на 1000 приложени дози, а при останалите 3 ваксини честота е под 0,1.

От друга страна, останалите работни хипотези не съответстват на получените резултати. Установени са различия в съобщаваните НЛР между отделните видове ваксини, като аденовирусните ваксини причиняват значително по-малко локални реакции и значително повече системни реакции, отколкото иРНК ваксините. Също така броят и честотата на НЛР силно зависи от характеристики като пол, възраст и вид на ваксината. Опровергава се и очакването да няма връзка между броя на НЛР в съобщение и възраст, пол, вид на ваксината, сериозността на съобщението. С напредване на времето средният брой на съобщаваните НЛР намалява. Ваксината Comirnaty (взета за база) най-вероятно провокира по-малко НЛР. Средният брой на НЛР в 1 съобщение слабо, но статистически значимо намалява с възрастта, като пикът е във възраст 40 години. Мъжете съобщават по-малък брой НЛР в едно съобщение от жените. Наличието на сериозна реакция в съобщението е свързана с по-голям брой съобщавани НЛР в съобщението, в сравнение със съобщенията, в които всички НЛР са несериозни.

## **Ограничения и силни страни**

### **Ограничения на проучването**

Това проучване има някои ограничения, сред които на първо място следва да посочим, че са анализирани данни за спонтанно докладвани от населението и здравните професионалисти предполагаеми НЛР. Не всички НЛР, които са възниквали във връзка с приложението на SARS-CoV-2 ваксини, са съобщавани на Националната система за лекарствена безопасност, по много и разнообразни причини: липса на информираност за съществуващата възможност за съобщаване на НЛР, или за това как и къде може да се изпрати съобщение, или липса на време при здравните професионалисти и т.н.

Друго важно ограничение е свързано с факта, че в някои съобщения за НЛР липсва важна информация за пациента или случая, което затруднява анализите или прави съобщенията неизползваеми. Също така винаги съществува вероятност съобщаваните НЛР да не са реални или пък да не са свързани реално с изследваните ваксини.



Може да се предположи също, че неофициални публични информации за ваксините са оказвали системно едностранчиво влияние върху нагласите и вярванията на хората, свързани с една или друга ваксина (по конкретно Vaxzervia), поради което са довели до създаване на предубеждения, страхове и са повлияли очакванията и поведението във връзка с търсене на НЛР при определени видове ваксини.

### **Силни страни на изследването**

Една от най-важните силни страни на нашето проучване е големият размер на извадката, която дава добра методологична възможност да се оцени влиянието на различни фактори върху вероятността за поява на НЛР.

Това е първото (изчерпателно) проучване, проведено в България, базиращо се на работата на системата за проследяване на лекарствената безопасност, обхващащо достатъчно дълъг период от време, позволяващ набиране на достатъчна информация за НЛР във връзка с COVID-19 ваксините.

## **V. Изводи**

### **Заклучение**

Извършеният анализ на регулаторната рамка показва, че системата за проследяване на лекарствената безопасност в България функционира в съответствие с европейското законодателство, като въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията на национално ниво. Фокусът върху дейностите по ПЛБ е свързан, от една страна, с необходимостта от гарантирането безопасността на лекарствените продукти, а от друга - с информираността на пациентите и медицинските специалисти.

Големият обществен интерес около националната кампания за ваксинация на населението срещу COVID-19 доведе до увеличаване с 2,3 пъти на броя на съобщенията за НЛР, получени след имунизация в изследвания период, в сравнение с броя на съобщенията за НЛР, получени след приема на други лекарства. Получените

данни биха подпомогнали както кампании, свързани с популяризиране на значимостта на системата за проследяване на лекарствена безопасност, така и експертите при изготвяне на национални препоръки и ръководства.

Въпреки наблюдаваната в България тенденция на увеличаване на съобщителната активност по отношение на НЛР, е необходимо да продължат усилията за запознаване на обществото с ролята и значимостта на системата за съобщаване на НЛР, и още по-усърдно - медицинските специалисти и пациентите. Това би позволило максимално рано да бъдат идентифицирани потенциални рискове, свързани с безопасността на лекарствата и съответно да бъдат предприети своевременни мерки от регулаторните агенции за актуализация на продуктовата информация и оценка на съотношението полза/риск.

Увеличаването на дела на съобщения от пациенти, наред с положителните страни, е възможно да създаде и затруднения, свързани с надеждността и медицинска достоверност на събраните данни, поради което е необходимо не само да продължи, но и да се активизира комуникацията с медицинските специалисти.

При запазване на тенденция за увеличаване на съобщителната активност и през следващите години, следва да бъде планиран и осигурен адекватен ресурс за гарантиране на ефективно функциониране на системата.

## **Изводи**

1. Анализът на нормативната рамка за проследяването на лекарствената безопасност потвърждава, че чрез присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. лекарствената ни регулация е хармонизирана с тази на Общността.
2. Важен фактор, определящ повишаването на съобщителната активност, е правото на директно докладване на НЛР от пациентите/населението. В България такава възможност за спонтанно докладване от пациентите е въведена след 2012 г., и може да бъде допълнително разширена за подаване на съобщения през мобилни технологии и по-активно запознаване на населението с правата им в това отношение

3. Съобщаемостта на НЛР след имунизация с ваксини срещу SARS-CoV-2 в България е 0.90 съобщения за НЛР на 1000 дози. Нидерландия води по съобщаемост с 6.1 съобщения на 1000 дози, следвана от Австрия с 5.49 съобщения на 1000 дози. България е близо до Италия по съобщаемост с 0.90 съобщения на 1000 дози.
4. Броят на съобщенията за НЛР, получени след имунизация срещу SARS-CoV-2 в изследвания период, е около 2.3 пъти по-голям от броя на съобщенията за НЛР, получени след прием на други лекарства.
5. Реактогенността на ваксините, определена чрез броя на подадени съобщения и броя на НЛР (отразена в скоби) на 100000 дози, е следната: Comirnaty 77 (142), Spikevax 163 (354), Jcovden 66 (132), Vaxzevria: 977 (1899). Следователно реактогенността на Vaxzevria е 12.7 пъти по-голяма от тази на Comirnaty според броя на съобщенията и 13.4 пъти по-голяма според броя на НЛР.
6. Броят на съобщенията за НЛР на 100000 дози при жените е около 2 пъти по-голям от този при мъжете, в съответствие с резултатите от много други проучвания за безопасност.
7. Най-висока съобщаемост на НЛР и при четирите вида ваксини има във възрастта 25-49 г., следвана от 18-24 г. и 12-15 години.
8. Сериозните НЛР при ваксините Comirnaty и Vaxzevria възникват при по-висока средна възраст и при двата пола. При Spikevax сред жените сериозните НЛР са на по-висока средна възраст, а при мъжете има тенденция сериозните НЛР да се проявяват на по-ниска средна възраст. При ваксината Jcovden тенденциите са като при Spikevax, но липсва значимост.
9. По-висока активност в съобщаването на НЛР за изследвания период показват пациентите (90% от всички съобщения са подадени от пациенти), която е значително по-висока от предишни периоди.
10. Съществува потенциал за оптимизиране на системата за проследяване на лекарствената безопасност чрез по-активно въвличане и стимулиране на медицинските специалисти в процеса и осигуряване на стратегически инвестиции в разгръщане на структурния и ресурсен потенциал на системата.

11. Въпреки общите принципи на работа на отделните държави членки в ЕС, съществуват различни подходи в организацията на системите за ПЛБ. Извършеният анализ на системите показва, че в някои страни (напр. Нидерландия) дейностите по ПЛБ се извършват от независима институция, ангажирана не само със събиране, но и с анализ на данни за НЛР и обратна връзка към всички заинтересовани страни.

## **Приноси**

1. Извършен е исторически преглед на системата за проследяване на лекарствена безопасност в България
2. Извършен е сравнителен анализ между основни характеристики на системите за съобщаване на НЛР в България и европейски страни, като е установена висока степен на сходство между държавите.
3. Цялостният анализ на данните за НЛР позволява извеждане на препоръки, насочени към мотивиране и активиране на здравните професионалисти като участници в процеса на контрол на лекарствената безопасност.
4. Извършен е първи анализ на динамиката на съобщаемостта на НЛР, свързани с приложението на ваксини срещу COVID-19 в България, който показва, че ситуацията в страната ни е сравнима с останалите страни на ЕС.
5. Резултатите от анализа на съобщенията за НЛР в България принципно потвърждават официалната продуктова информация за безопасността на ваксините срещу COVID-19, което е предпоставка за по-голямо доверие както от страна на медицинските специалисти, така и от лицата, които имат притеснения да бъдат ваксинирани.

## **VI. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд**

S. Balkanski, T. Naydenov, **B. Kirilov**, I. Getov. Trends and expectations for innovation in pharmaceutical industry. *Health Policy and Management*. 2018, брой 3, с. 3–8.

К. Георгиев, **Б. Кирилов**, М. Георгиева. Фармакологични особености на лекарства с потенциална активност срещу COVID-19. *Наука Пулмология*. 2020, брой 1, с. 11–9.

**Б. Кирилов**, Л. Антонов, Е. Григоров. Динамика и източници на съобщения за нежелани лекарствени реакции свързани с COVID-19 ваксини в България. *Социална медицина*. 2022, брой 1

**Б. Кирилов**, К. Докова. Сравнителен анализ на функционалностите на системите за съобщаване на НЛР в България и други държави в Европа. *Социална медицина*. 2022, брой 2

