

---

## **МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ**

### **за надзор върху нежеланите реакции след ваксинация**

Системата за надзор върху нежеланите реакции след ваксинация (НРВ) обхваща мониторинга, съобщаването и проучването на нежеланите реакции след ваксинация и представлява неразделна част от имунизационната програма и от системата за контрол на имунизациите и ваксинопредотвратимите инфекциозни болести.

Настоящото методично указание определя реда за установяване, уведомяване, проследяване и контрол върху нежеланите реакции след ваксинация.

#### **Целта на надзора върху НРВ е:**

1. Да подобри качеството на имунизационното обслужване чрез ранно откриване на появилите се НРВ и своевременно и адекватно поведение спрямо тях, по начин приемлив за пациента, обществото и за извършилия имунизацията;
2. Да намали отрицателното въздействие върху здравето на индивиди;
3. Да повиши общественото доверие в имунизациите и да не възпрепятства изпълнението на имунизационната програма.

#### **I. Нежелани реакции след ваксинация**

В националната имунизационната програма се използват безопасни и ефективни ваксини. Независимо от това, след ваксинация е възможно да се наблюдават нежелани инциденти, произтичащи както от самата ваксина, така и от процеса на имунизация, представляващ потенциален източник на нежелани реакции.

**1. Определение:** НРВ е всяка реакция на организма извън изграждането на специфичен имунен отговор, която: възниква след имунизация, предполага се, че е свързано с имунизацията, води до отклонения в здравето на имунизирания, различава се по характер, тежест и изход от посочените в одобрената за страната кратка характеристика на продукта или липсва в списъка на посочените реакции.

## 2. Класификация

2.1. Според изхода на НРВ или характера на предприетите мерки за овладяването ѝ:

2.1.1. **сериозна** – всяко отклонение в здравния статус на ваксинираното лице, възникнало в рамките на един месец след имунизацията и довело до спешна помощ, хоспитализация, инвалидизиране, или причинило смърт до един месец след ваксинирането;

2.1.2. **други, които не са сериозни** – всяко друго отклонение в здравния статус на ваксинираното лице, възникнало в рамките на един месец след имунизацията и завършило с оздравяване, за което е възникнало съмнение, че има причинно-следствена връзка с ваксинирането и при което не се налага болнична помощ и не е регистриран смъртен изход или инвалидизация.

2.2. Според тежестта (интензитета на реакцията):

2.2.1. **тежка**

2.1.1. **лека**

2.3. Според локализацията:

2.3.1. **локални реакции** – включват болка и/или подуване и/или зачервяване на мястото на инжектиране и се очакват в около 10% от ваксинираните.

2.3.2. **системни реакции** – включват температура, главоболие, отпадналост, липса на апетит, чувство на дискомфорт. При живите ваксини (морбили-паротит-рубеола, орална полиомиелитна ваксина) системните реакции произтичат от т.нар. ваксинална вирусна инфекция и са много по-леки от тези, причинени от дивия вирус.

2.4. Според първопричината за възникване:

2.4.1. **Ваксинална реакция** – реакция, възникнала при правилно прилагане на ваксината, но произтичаща от специфичните качества (компоненти) на приложената ваксина.

Ваксиналните реакции могат да бъдат **очаквани** (такива, които са включени в одобрената кратка характеристика на ваксината) и **неочаквани** (реакции, които до този момент не са наблюдавани след приложението на съответната ваксина и не са включени в кратката характеристика на ваксината), като всяка една от тях съобразно степента на изява да бъде лека или тежка.

Повечето ваксинални реакции не са сериозни и преминават от само себе си. Сериозните реакции след ваксинации са изключително редки и изискват хоспитализация и продължително наблюдение.

Качествените ваксини ограничават тези реакции до минимум, като същевременно създават възможно най-добър имунитет.

**а) обичайни (такива, които не са сериозни)**

Целта на ваксината е да предизвика имунни реакции у реципиента. Локалните реакции, температурата и системната симптоматика могат да бъдат резултат от имунния отговор.

Някои компоненти на ваксината (напр. алуминиев хидроксид, стабилизатори и др.) също могат да предизвикат реакции, възникващи в следващите един-два дни след имунизацията и продължаващи не повече от няколко дни. Изключение са реакциите при ваксина морбили-паротит-рубеола, явяващи се шест-дванадесет или повече дни след имунизацията.

**б) редки, сериозни ваксинални реакции**

В тази група се включват реакциите, чиито определения са дадени в Приложение №1. Повечето от тези реакции (напр. гърчове, тромбоцитопения, хипотонично-хипореактивни епизоди, персистиращ неуспокоим плач) не водят до дълготрайни проблеми. Анафилаксията, която е потенциално животозастрашаваща, при адекватно лечение е без остатъчни ефекти.

Въпреки че след имунизация са съобщавани и други сериозни реакции, много по-вероятно е те да са коинцидентни (съвпадащи), отколкото действително произтичащи от имунизацията.

**2.4.2. Програмна грешка** – медицински инцидент или НРВ, причинени вследствие на грешки в непосредственото приготвяне на ваксината за имунизация, съхранението или самото приложение на ваксината.

*По време на масови имунизации не е изключено увеличаването на програмните грешки.*

**а) програмни грешки при приготвяне на ваксините за приложение:**

- употреба на нестерилни спринцовки или игли, вкл. повторна употреба на игли и спринцовки за еднократна употреба и др.;
- контаминиране на ваксината или на разтворителя;
- прилагане на вече разтворена ваксина или на ваксина от отворен

флакон извън времето, определено за използване след разтварянето ѝ, респ. след отварянето на флакона;

– разтваряне на ваксина с друг (различен от фабрично определения) разтворител;

– заместване на ваксина или разтворител с някакво лекарство и др.

**б) програмни грешки при прилагане на ваксините:**

– инжектиране на неподходящо място;

– подкожна вместо интрадермална инжекция при БЦЖ;

– други (напр. еднократно прилагане на повече от една доза; инжекционно прилагане на перорална ваксина и др.)

**в) програмни грешки поради неспазване на противопоказанията;**

**г) програмни грешки при неправилно съхранение на ваксините и разтворителите към тях:**

– съхранение на ваксини извън рамките на посочените температурни граници: съхранение при температура под +2°C на ваксини, за които не се допуска замразяване (хепатит В, ДТ, Тд, ТТ) или съхранение при температури, надвишаващи +8°C;

– съхранение с излагане на светлина на ваксини, които се съхраняват на тъмно;

– неспазване условията на “хладилната верига” при транспортиране на ваксините.

**2.4.3. Коинцидентна (съвпадаща) реакция** – медицинско събитие или реакция, възникнали *след* ваксинация, но поради *друга причина, не свързана с ваксинацията: случайно съвпадение на събитията*. Коинцидентните реакции (**съвпадащи събития**) се случват във времето след имунизацията и могат погрешно да бъдат отнесени към реакциите от ваксинацията. Ако едно и също или подобно събитие е засегнало други, но неваксинирани лица от същата възрастова група, по същото време, то тогава е много вероятно да се касае за коинцидентно събитие.

**2.4.4. Реакции към прилагането на ваксината** – реакция, породена от страх от инжекцията или от болката при самото инжектиране. Тези реакции не са свързани с характеристиките на самата ваксина. Обикновено са проява на страх и безпокойство от мисълта за ваксинацията, представата за убеждаване, очакваните последствия. Могат да имат индивидуален или по-масов характер.

**2.4.5. Неизвестна причина – реакция, чиято причина не може да се определи.**

**II. Нежелани реакции след ваксинация, които подлежат на задължително съобщаване веднага след появата им**

1. Всички сериозни очаквани или неочаквани реакции, възникнали до един месец след имунизацията, които по своя характер и протичане създават безпокойство у пациенти, родители, медицински специалисти или обществото и които изискват лечение (спешно амбулаторно или болнично).

2. Всички смъртни случаи, възникнали до един месец след имунизацията, за които се подозира, че имат връзка с имунизацията.

3. Всеки взрив на НРВ. Понятието **взрив** включва: два или повече случаи на една и съща НРВ, свързани по: а) време на възникване; б) място на възникване (в една медицинска практика, в едно населено място, в един колектив и т.н.); в) приложена ваксина.

### **III. Съобщаване на НРВ**

1. При възникване на НРВ ваксинираното лице или лицата от обкръжението му, които са наблюдавали реакцията (родителите или други близки родственици на ваксинирания; лица, упражняващи надзор над ваксинирания и др.) съобщават за НРВ на лекаря, извършил имунизацията или директно на Регионалната инспекция за опазване и контрол на общественото здраве (РИОКОЗ). В такива случаи съобщенията може да се отправят и в Министерство на здравеопазването (МЗ) или в Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).

2. Лекарят или медицинският специалист, прегледал пациент с подозирана НРВ, преценява реакцията съобразно т. II и съобщава за нея в РИОКОЗ в срок до двадесет и четири часа. Всички случаи извън т. II се съобщават в РИОКОЗ с месечно сведение в срок до десето число на следващия месец.

3. Съобщаването на НРВ, посочени в т. II, се извършва в срок до двадесет и четири часа по телефон, факс или електронна поща. За всички случаи лекарят веднага изпраща в РИОКОЗ попълнено съобщение за проучване на НРВ съгласно Приложение №8 към чл. 14 от Наредба №15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България

4. РИОКОЗ съобщава за НРВ незабавно или в срок до двадесет и четири часа (по телефон, факс или електронна поща) в МЗ и изпраща

копие от съобщението по факс или електронна поща в Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ).

5. Съобщения за НРВ, получени в ИАП от пациенти, медицински специалисти или производители, се изпращат в същите срокове и по същия начин в МЗ.

6. МЗ преценява кои съобщения да се насочат веднага за проучване към специализираната Експертна Комисия за надзор на НРВ и/или към ИАП.

#### **IV. Проучване на случай на нежелана реакция след ваксинация**

1. Проучването започва в срок до двадесет и четири часа след получаване на съобщението за НРВ.

2. Проучването се извършва от епидемиолог, а при необходимост и с помощта на специалисти от Областната специализирана комисия за отлагане от имунизации по медицински противопоказания или други специалисти, определени от Регионалния център по здравеопазване.

3. Съобразно сериозността на НРВ или при взрив на НРВ се изпраща екип на МЗ.

4. Проучването включва:

а) интервю с пациента, родителите, лекуващия лекар, с извършили имунизацията, с ръководителя на лечебното заведение за извънболнична помощ, в което е приложена ваксината;

б) клиничен преглед на пациента;

в) лабораторни изследвания: на материали от пациента; на ваксината или разтворителя към нея (при необходимост);

г) наблюдение на практиката на приготвяне и прилагане на ваксини, хладилната верига и др.

5. В хода на проучването се поддържа непрекъсната връзка между РИОКОЗ и МЗ.

6. В края на проучването се:

а) определя дали подозираната НРВ е единична или е част от взрив;

б) изяснява се изхода от НРВ;

в) потвърждава или отхвърля причинно-следствената връзка между възникналата реакция и проведената имунизация;

г) посочва се причината за възникване на НРВ и случаят се класифицира.

7. Решение по предходната точка и оценката на НРВ се взема от Експертната комисия по надзор на НРВ.

**V. Учетни и отчетни форми:**

За съобщаване, регистриране, проучване и отчитане на НРВ се използват следните учетни и отчетни форми:

1. Съобщение за проучване на НРВ съгласно Приложение №8 към чл.14 от Наредба №15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България (ДВ, бр.45 от 2005 г.).

2. Доклад – свободен текст с описание на НРВ и хода на проучването съгласно Приложение №2.

3. Талон за лабораторно изследване за случай на нежелана реакция след ваксинация съгласно Приложение №3.

4. Месечно сведение за съобщените и проучените НРВ съгласно Приложение №11 към чл.27, т.9 от Наредба №15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България (ДВ, бр.45 от 2005 г.).

**VI. Отчетност**

1. След завършване на всяко проучване РИОКОЗ изпраща в МЗ попълнени Приложение №8 към чл.14 от Наредба №15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България и Приложение №2 към Методичното указание за НРВ.

2. В срок до двадесето число на следващия месец РИОКОЗ изпраща в МЗ с копие до ИАЛ месечното сведение за съобщените и проучените НРВ съгласно чл.27 от Наредба №15 от 12.05.2005 г. за имунизациите в Република България.

3. При липса на съобщения за НРВ в региона, РИОКОЗ изпраща “нулево” месечно сведение в МЗ по същия образец и в същия срок.

### **Списък на подлежащите на задължително съобщаване и проучване нежелани реакции след ваксинация (НРВ). Определения.**

Задължително се съобщават и проучват всички от изброените медицински симптоми, синдроми или заболявания, ако са възникнали в рамките на един месец от извършена имунизация и за тях се предполага или се установи действителна връзка с извършената имунизация.

#### **I. Локални реакции**

##### ***Абсцес на мястото на инжектирането***

Поява на мястото на инжектирането на флукутираща или дренираща лезия, изпълнена с течност, придружена или не с повишаване на телесната температура.

- **бактериален** – наличие на гнойна колекция, признаци на възпаление, повишена температура, увеличаване броя на неутрофилите, изолиране на бактериален агент от абсцесното съдържимо; липсата на някои от тези признаци не отхвърля диагнозата за бактериален абсцес

- **стерилен** – при проучването не се установяват признаци на бактериална инфекция

##### ***Лимфаденит (включително супуративен лимфаденит)***

Поява на:

- поне един лимфен възел с размери 1,5 см или повече или
- супурация на/над лимфния възел

Наблюдава се предимно при БЦЖ имунизация, на страната на ваксинацията (най-често аксиларно), от 2 до 6 месеца след прилагането на ваксината.

##### ***Тежки локални реакции***

- болка, зачервяване и/или оток на инжекционното място с продължителност повече от 3 дни

или

- оток над най-близката става

или

- налагаща се хоспитализация



Обичайно се наблюдават локални реакции с по-леко протичане, бързопреходни и без остатъчни явления. За целите на надзора приоритет се дава на дефинираните по-горе тежки локални реакции.

## **II. Нежелани реакции от страна на Централната нервна система**

### ***Остри парализи***

Постваксинален паралитичен полиомиелит:

- Остра вяла парализа, възникнала от 4 до 30 дни след имунизация с жива полиомиелитна ваксина или от 4 до 75 дни след контакт с лице, имунизирано с жива полиомиелитна ваксина, протичаща с неврологичен дефицит за повече от 60 дни след появата или смърт.

- Гилен-Баре синдром (ГБС): остра, бързопрогресираща, асцендираща, симетрична вяла парализа, без температура по време на поява на парализата и с промени в сетивността; случаите се диагностицират посредством изследване на ликвор, при което се установява белтъчно-клетъчна дисоциация.

- ГБС, наблюдаван до 30 дни след имунизацията, трябва да се съобщава.

### ***Енцефалопатия***

Енцефалопатията представлява остро възникнало заболяване, отнасящо се във времето към проведената имунизация и характеризиращо се с две от следните три състояния:

- гърчове
- количествени промени в съзнанието, продължаващи повече от един ден
- отчетлива промяна в поведението, продължаваща един или повече дни

Случаите, възникнали до 72 часа от ваксинацията, трябва да се съобщават.

### ***Енцефалит***

Енцефалитът се характеризира с изброените по-горе симптоми и в доста случаи с лекостепенна ликворна плеоцитоза, протеинорахия и/или изолация на вирус.

Енцефалити, възникнали 1-4 седмици след ваксинацията, трябва да се съобщават.

## **Менингити**

Остро възникнало заболяване с температура, вратна ригидност/положителни признаци на менингеално дразнене (Керниг, Брудзински). Симптомите са почти като тези на енцефалита. Изследването на ликвор е най-важният диагностичен критерий: ликворна плеоцитоза, протеинораксия и положителна микробиологична находка или изолация на вирус.

### **Гърчове**

Гърчове, продължаващи от няколко до повече от 15 минути, без огнищна неврологична симптоматика.

- фебрилни гърчове
- афебрилни гърчове

Не се включват припадъците, възникнали до 30 минути след имунизацията и гърчовете, наблюдавани при енцефалопатия/енцефалит/менингит.

## **III. Други нежелани реакции**

### **Алергична реакция**

Характеризира се с един или няколко от следните признаци:

- кожни прояви ( вкл. уртикария, екзема)
- задух
- оток на лицето или генерализиран оток

### **Анафилактидна реакция (остра реакция на свръхчувствителност)**

Остра реакция на свръхчувствителност, възникваща до 2 часа след имунизацията, характеризираща се с един или повече от следните признаци:

- остро настъпващ задух в следствие на бронхоспазъм
- ларингоспазъм/ларингеален оток
- една или няколко кожни прояви, вкл. уртикария, оток на лицето или генерализиран оток

### **Анафилактичен шок**

Циркулаторен колапс (вкл. промяна в съзнанието, артериална хипотония, слаб до липсващ периферен пулс, студени крайници вследствие намалената периферна циркулация, зачервено лице и засилено изпо-

тяване), с или без бронхоспазъм и/или ларингоспазъм, оток на ларинкса, водещи до респираторен дистрес веднага след имунизирването.

#### **Артралгия**

Ставна болка, обикновено в малките периферни стави.

- **персистираща:** ставна болка, продължаваща повече от 10 дни;
- **преходна:** ставна болка, продължаваща не повече от 10 дни.

#### **Дисеминиран БЦЖ-ит**

Дисеминирана инфекция, възникваща от един до дванадесет месеца след имунизация с БЦЖ и потвърдена посредством изолация на ваксинален БЦЖ щам.

#### **Температура**

- **субфебрилна:** до 38°C;
- **висока:** от 38°C до 40°C;
- **екстремна (хиперпирексия):** от 40°C или повече градуса;
- **неуточнена:** температура, която не е измерена, но е установено физикално, че е висока.

Съобщават се само случаите с висока и с екстремна температура.

#### **Колапс (епизод на хипотония и намалена чувствителност)**

Внезапно побледняване, снижение до загуба на съзнание, снижение до загуба на мускулния тонус (наблюдавани до 24 часа от имунизацията). Епизодът е бързопреходен и самоограничаващ се.

#### **Остеит/остеомиелит**

Възпаление на костите, причинено от БЦЖ имунизация (наблюдаващо се между 8 до 16 месеца след имунизацията) или от друга бактериална инфекция.

#### **Персистиращ плач**

Продължителен неутешим плач, съпроводен от високи изписквания, продължаващ най-малко 3 часа.

#### **Сепсис**

Остро възникнала генерализирана бактериална инфекция, потвърдена с положителна хемокултура.

---

***Токсичен-шок синдром***

Внезапна поява до няколко часа след ваксинацията на температура, повръщане и водниста диария, често водещи до смърт в следващите 24-48 часа.

***Паротит***

Болезнен оток и/или напрегнатост в паротитната жлеза.

***Обриви (различни от уртикариалните)***

Генерализирани или локализиращи обриви, продължаващи повече от 4 дни и/или изискващи хоспитализация.

***Тромбоцитопения***

Прояви на тромбоцитопения, потвърдени с резултати от лабораторно изследване.

**IV. Други тежки и необичайни медицински инциденти (заболявания), възникнали в рамките на 4 седмици след имунизацията и непосочени в предходните точки I, II и III.**

Всеки смъртен случай у имунизирано лице, възникнал до 4 седмици след ваксинация, при който не могат да се посочат други ясни причини за смъртта, трябва да се съобщи.

Съобщават се и други необичайни състояния, свързани с нарушаване на здравето и възникнали в срок до 4 седмици след ваксинация.

## **ДОКЛАД ЗА ПРОУЧЕНА НЕЖЕЛАНА РЕАКЦИЯ СЛЕД ВАКСИНАЦИЯ (НРВ)**

Съдържа пълно описание на събитието и интерпретацията му. Обобщава данните от проучването и резултатите, както и заключенията относно наблюдаваното и проучено единично събитие (НРВ) или взрив от НРВ, възникнали по едно и също време след ваксинация с определена ваксина, за които се допуска, че имат причинна връзка с имунизацията.

Докладът е в свободна форма, но трябва да съдържа информация относно:

- пациента – имена, възраст, дата на имунизирание, време на поява на НРВ и др.
- тип реакция и описанието ѝ
- подробна информация за ваксината, за начина на имунизирание, условията на съхранение на ваксината, използване на игли и спринцовки за еднократна употреба и т.н.
- наблюдение на инжекционната практика в здравния център/практика, където е проведена имунизацията
- проучване на други пациенти със същата симптоматика, на същото място в региона по същото време
- материали за лабораторно изследване – вид, дата на събиране и на изпращане, начин на изпращане, къде са изпратени, резултати
- други данни, получени в хода на проучването в подкрепа на работната хипотеза

## Приложение № 3 към Раздел V, т. 3

### Талон за лабораторно изследване при случай на нежелана реакция след ваксинация

С този талон се изпращат проби за изследване на ваксина, разтворител за ваксина, игли и спринцовки за приложение на ваксини и биологични проби на пациенти с диагноза НРВ.

Пробите от ваксина и/или разтворител, игли и спринцовки се изпращат за изследване в ИАЛ (Изпълнителната агенция по лекарствата), а биологичните проби от пациенти с диагноза НРВ – в НЦЗПБ (референтни лаборатории) или в други подходящи за целта на изследването лаборатории.

Изследването на ваксини, разтворители, игли, спринцовки и биологични проби на пациенти с диагноза НРВ се извършва само след преценка на извършващия проучването.

Идентификационен № ..... Получен на ...../...../.....  
(само за официалната регистрация)

Пациент (имена) .....

Дата на раждане ..... Възраст ..... Пол М Ж  
(год.) (мес.) (огради с кръгче)

Лечебно заведение .....

Град ..... Област .....

Дата на имунизацията .....

Дата на поява на НРВ .....

Имунизацията е извършена в .....  
от .....

#### Образец за лабораторно изследване

Отбележете с "х": ваксина кръв урина друго .....  
(моля, посочете с думи)

Ако пробата за лабораторно изследване е ВАКСИНА, моля посочете:  
№ ваксина производител сериен № срок на годност

Посочете желаното изследване на ВАКСИНАТА (напр. стерилност, токсичност и др.)

Посочете желаното изследване на друга проба (кръв, урина, ликвор и т.н.):

(моля, отбележете с думи вида на пробата) (да се изследва за)

Само за лабораторията:

Дата на получаване на пробата .....

Изпратена ли е в подходяща опаковка, със заледени замразители да не  
(моля, оградете)

Друга важна информация (относно вида на изпратената проба, начина на пристигане, годност за работа и др.)

Резултатите се изпращат обратно на извършващия проучването, като се уведомява и МЗ.