

Специалист по фармакологической безопасности в фармацевтической компании

Б.Ю. Белоусов¹, А.С. Колбин², А.Т. Бурбелло², К.А. Загородникова²

¹ – Представительство фирмы «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», г. Москва

² – Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-западному округу, г. Санкт-Петербург

Существуют, по крайней мере, два определения фармакологической безопасности (ФБ) [pharmacovigilance, от лат. vigilare — бодрствовать, быть на чеку]. Во-первых, это определение Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) — «научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с лекарствами» (2003 г.). Во-вторых, определение Европейского союза (ЕС) — «государственная система сбора данных, которая на основании полученной информации о нежелательных побочных реакциях (НПР) на лекарства в условиях их обычного применения обеспечивает принятие соответствующих регуляторных решений в отношении лицензированных в ЕС лекарств» (Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6.11.2001).

Подобная система впервые появилась в СССР в 1969 г. Тогда был создан Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о НПР лекарственных средств (ЛС). В 1973 г. Отдел был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств (ВЦПДЛ), который разработал форму карты-извещения о НПР, разрабатывал методы их коррекции и профилактики, издавал информационные письма о зарегистрированных НПР, предоставлял Управлению по внедрению новых ЛС и медицинской техники Минздрава СССР и Фармакологическому комитету обобщённый материал о НПР для принятия оперативных мер. На основе изучения и анализа собственных данных и зарубежных публикаций о НПР ВЦПДЛ издавал ежемесячный реферативный журнал «Побочные действия лекарственных средств». Эта информация поступала практически во все крупные поликлиники и больницы страны.

Однако в связи с ликвидацией в 1991 г. Минздрава СССР работа по выявлению и регистрации НПР в нашей стране была приостановлена и возобновилась только в 1997 г., когда был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств с организацией региональных центров по контролю безопасности ЛС. На август 2010 г. он существовал на базе отдела токсикологии и изучения побочных эффектов лекарственных препаратов Института доклинической и клинической экспертизы лекарств (ИДКЭЛ) Государственного научного центра экспертизы средств медицинского применения под названием Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств РФ (ФЦ МБЛС).

Основные задачи Центра:

- создание в стране эффективной, соответствующей международным требованиям системы фармаконадзора; организация и координация деятельности сети региональных центров по изучению побочных действий ЛС;
- анализ и систематизация сообщений о НПР отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, в том числе по отечественным и зарубежным публикациям;
- участие в выявлении фальсифицированных и недоброкачественных ЛС;
- организация работы по широкому ознакомлению медицинских и фармацевтических работников, а также населения с вопросами безопасности ЛС;
- разработка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии;
- подготовка и предоставление Росздравнадзору обобщённых данных о побочных реакциях зарегистрированных в России ЛС для принятия необходимых оперативных мер по из-

менению инструкций по применению или запрещению применения лекарственных препаратов в медицинской практике с исключением их из Государственного реестра;

- разработка и внедрение в практику современных методов исследования безопасности лекарственных препаратов;
- подготовка кадров в области фармаконадзора;
- обеспечение участия России в Программе ВОЗ по международному мониторингу ЛС.

Центру делегированы полномочия проведения мониторинга безопасности лекарств и экспертной оценки НПР на ЛС. Экспертные заключения ФЦ МБЛС являются основанием для принятия административных мер по регулированию обращения лекарств.

С целью предоставления информации о НПР по унифицированному образцу сотрудниками ИДКЭЛ была разработана индивидуальная форма-извещение о НПР и инструкция по её заполнению.

В нашей стране законодательно закреплено, что контроль за безопасностью лекарств осуществляется субъектами обращения ЛС, которыми считаются: физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение ЛС, уничтожение ЛС, пришедших в негодность, или ЛС с истёкшим сроком годности и иные действия в сфере обращения ЛС.

С сентября 2010 года на территории РФ вступил в силу Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». Указано, что безопасность ЛС — это характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью. К полномочиям федеральных органов государственной власти в сфере обращения ЛС относится мониторинг безопасности лекарственных препаратов. Государственный контроль в сфере обращения ЛС осуществляется, в том числе, и посредством проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов. Более детально роль системы фармаконадзора описана в Главе XI. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов и в Статьях 57, 58, 60, 61.

Из определений, предлагаемых ВОЗ, следует, что в действии ЛС необходимо различать основной (терапевтический) эффект и побочный.

Терапевтический эффект является целью применения препарата, любая другая реакция организма

является побочной. Побочная реакция может быть даже желательной, полезной, способствующей скорейшему выздоровлению больного, улучшающей качество терапии. Однако чаще всего побочные реакции являются неблагоприятными.

Побочные реакции ЛС разнообразны по:

- *частоте* (очень часто развивающиеся — 1 и более случая из 10, часто развивающиеся — 1 и более случая на 100 чел., нечастые — менее 1 случая на 100 чел., редкие — более 1 случая на 1000 чел.);
- *типу развития* — прямые и опосредованные (косвенные);
- *месту развития* — местные (инъекция, аппликация и т.п.), системные (внутривенное введение, всасывание из ЖКТ и т.п.);
- *выраженности клинических проявлений* (лёгкие, средней тяжести, тяжёлые, серьёзные). Оценка серьёзности НПР проводится на основании официального определения серьёзного НПР. Чрезвычайно важно понимать отличие нормативного понятия «серьёзное» от клинического понятия «тяжёлое». Понятие «тяжёлое» преимущественно используется для описания интенсивности (клинической степени выраженности) какого-либо состояния. Понятие «серьёзное» используется для описания исхода побочного явления и/или характера медицинского вмешательства, которое потребовалось для его устранения. Например, головная боль может быть тяжёлой, но не иметь признаков серьёзного побочного явления (не требовать госпитализации, не приводить к стойкой потере трудоспособности и т.д.). В то же время мозговой инсульт лёгкой степени тяжести, для лечения которого потребовалась госпитализация, является серьёзным негативным проявлением;
- *дозе и времени развития* (дозозависимые, дозозависимые, дозозависимые и времязависимые, времязависимые, реакция отмены, неудачная терапия);
- *характеру клинических проявлений* (зуд, лихорадка, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, галлюцинации, сонливость, депрессия и т.п.).

Доклиническое изучение свойств новых молекулярных единиц или новых биопрепаратов, проведённое на животных или биомоделях, не гарантирует безопасности их применения у человека, а домаркетинговые клинические исследования носят ограниченный характер, поэтому регистрация и следующее

за ней широкое внедрение нового ЛС должны знаменовать начало новой фазы или продолжение его клинической разработки. К постмаркетинговым исследованиям (IV фаза клинических испытаний) относят ряд мероприятий, включающих спонтанные сообщения о подозреваемых НПР, фармакоэпидемиологические исследования (например, по типу «случай-контроль» и обсервационные когортные) и мониторинг нежелательных явлений.

Метод спонтанных сообщений о НПР является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира. Главным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговорённое информирование соответствующих регуляторных органов о выявляемых НПР (в РФ это ФЦ МБЛС и его региональные центры).

Согласно требованиям служб фармаконадзора следует сообщать о:

- всех НПР новых ЛС (в большинстве стран ЛС считается новым в течение 5 лет после его регистрации);
- неизвестных и неожиданных эффектов «старых» препаратов;
- серьёзных НПР любых препаратов;
- наблюдениях, в которых имеются доказательства, что ЛС вызывает данную НПР (положительная реакция на повторное использование препарата);
- данных научных исследований, при которых наблюдаются НПР ЛС.

Как же оценить причинно-следственную связь НПР с приёмом препарата? Оценка причинно-следственной связи позволяет выделить побочные реакции из общей массы побочных явлений. Согласно рекомендациям ICH E2A выделяют 2 уровня вероятности причинно-следственной связи побочного явления с приёмом исследуемого препарата:

1. нет связи — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата может быть полностью исключена;
2. наличие связи между побочным явлением и приёмом исследуемого препарата исключить нельзя.

При направлении официальных отчётов о побочном явлении в регуляторные органы оценка вероятности причинно-следственной связи всегда должна быть выражена в соответствии с требованиями международных руководств ICH. На практике наиболее часто используются две системы классификации вероятности причинно-следственной связи:

Первая:

- *нет связи (Unrelated)* — побочное явление не

связано с приёмом исследуемого препарата;

- *связь маловероятна (Unlikely)* — наличие связи побочного явления с приёмом исследуемого препарата вызывает сомнение;
- *связь возможна (Possible)* — побочное явление может быть связано с приёмом исследуемого препарата;
- *связь вероятна (Probable)* — побочное явление вероятно связано с приёмом исследуемого препарата;
- *связь определённо есть (Definite)* — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата не вызывает сомнений.

Вторая:

- *нет связи (None)* — связи между побочным явлением и приёмом исследуемого препарата нет; явление связано с сопутствующим лечением или клиническим состоянием пациента;
- *отдалённая связь (Remote)* — связь побочного явления с приёмом исследуемого препарата маловероятна;
- *возможная связь (Possible)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для рассматриваемого ЛС. Однако также существует возможность, что побочное явление вызвано клиническим состоянием пациента или сопутствующим лечением;
- *вероятная связь (Probable)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для рассматриваемого ЛС. Реакция не может быть объяснена клиническим состоянием пациента или вызвана сопутствующим лечением;
- *определённая связь (Definite)* — признаки и течение побочного явления, развивающегося после введения препарата, характерны для этого ЛС. Реакция повторяется после повторного введения исследуемого препарата.

В фармфирмах всем вышесказанным занимается специалист по фармакологической безопасности ЛС — это может быть менеджер по лекарственной/фармакологической безопасности, менеджер по фармаконадзору, Pharmacovigilance Manager, Affiliate Safety Representative, который обеспечивает полное соответствие процесса сообщения информации регуляторным органам по безопасности ЛС, соответствующее международным и локальным (российским) требованиям. Как таковая, должность специалиста по лекарственной безопасности существует в российских фир-

мах и представительствах зарубежных компаний не более 3-х лет. До этого функции по обеспечению безопасности ЛС и реагированию на жалобы населения о негативных реакциях на препараты были возложены на сотрудников медицинского отдела (мониторы клинических исследований, медицинские советники, проектные менеджеры) либо даже на маркетологов. Однако чаще всего специалисты по лекарственной безопасности приходят из медицинских отделов или отделов клинических исследований фармацевтических компаний.

В связи с этой ситуацией на фармацевтическом рынке России совсем немного состоявшихся профессионалов в этой области. В основном они находятся в г. Москве, так как в столице располагаются головные офисы и представительства фармацевтических компаний, а также в более чем 30 региональных центрах ФЦ МБЛС РФ по контролю безопасности ЛС.

Специалист по фармакологической безопасности в фармацевтической компании, согласно определению, данному в методических рекомендациях 2008 г. «Организация службы мониторинга безопасности ЛС (фармаконадзора) в компаниях производителях ЛС или держателях регистрационных удостоверений» — это сотрудник с высшим медицинским или фармацевтическим образованием, прошедший дополнительную подготовку по фармаконадзору. В организации фармаконадзора в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) специалист должен иметь диплом врача и, желательно, специализацию по клинической фармакологии. В клинической практике только такие специалисты обладают достаточным объёмом знаний и навыков для помощи в дифференциальной диагностике, анализе и предотвращении НПР.

В солидных фармацевтических компаниях чаще всего востребованы специалисты, получившие дипломы ведущих медицинских ВУЗов Москвы — Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российского государственного медицинского университета, медицинского факультета МГУ им. М. В. Ломоносова. Соответственно, в других городах России — это ключевые медицинские ВУЗы. В г. Санкт-Петербурге, например, такими являются: Медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Военно-медицинская академия, Медицинская академия им. И.И. Мечникова, Педиатрическая медицинская академия, Химико-фармацевтическая академия.

Специалист по фармакологической безопасности должен хорошо разбираться в:

- методах получения информации о НПР ЛС;

- доклинических, клинических и фармакоэпидемиологических исследованиях;
- методе спонтанных сообщений;
- методе регистрации диагнозов;
- методе регистрации с учётом выписанных рецептов;
- методах учёта распространённости и заболеваемости;
- потребности и потребления ЛС;
- обсервационных когортных исследованиях;
- исследованиях «случай-контроль»;
- мета-анализе;
- исследованиях при длительном наблюдении за больными;
- маркетинговых исследованиях;
- наблюдательных программах.

В качестве обязательного требования к кандидатам на эту должность предъявляется наличие как минимум 2-х лет медицинской практики после окончания ВУЗа.

Общий, перечень «*Должностных (функциональных) обязанностей*» данного специалиста довольно обширный и может включать в себя следующее:

1. сбор, обработка, архивирование и передача в головной офис, федеральным (Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств РФ [ФЦ МБЛС]) и локальным регуляторным органам информации по случаям НПР при использовании препаратов фармкомпаний во время проведения клинических исследований, пострегистрационных наблюдательных исследований, регистров пациентов, маркетинговых программ или спонтанных сообщений о подозрении на НПР врачей, фармацевтов, пациентов;
2. внесение данной информации в специализированную электронную систему;
3. ведение учёта получения, подачи в регуляторные органы и распространения другим вовлечённым сотрудникам информации по серьёзным нежелательным явлениям из клинических исследований (SAE), серьёзным непредвиденным побочным эффектам исследуемых препаратов (Investigators Notifications), спонтанным сообщениям;
4. взаимодействие с другими подразделениями локального и центральных подразделений клинической безопасности препаратов для обеспечения точной оценки данных по безопасности лекарств;
5. взаимодействие и обмен информацией по нежелательным явлениям с локальными

регуляторными органами, другими подразделениями компании и контрактными организациями (при возникновении рабочей необходимости);

6. разработка и обновление существующих локальных стандартных операционных процедур (СОП) управления рисками в соответствии с изменениями требований глобальных процедур и локальных требований регуляторных органов;
7. подготовка ежемесячных отчётов;
8. разработка материалов и проведение тренингов для различных групп сотрудников и контрактных организаций в соответствии с требованиями глобальных процедур;
9. участие в проводимых аудитах, инспекциях регуляторных органов;
10. обучение в рамках фармаконадзора (обнаружение, оценка, анализ и предотвращение неблагоприятного воздействия фармацевтической продукции);
11. участие в проведении исследований и составление отчётов по безопасности исследуемых препаратов;
12. подготовка и передача периодических отчётов по фармаконадзору (PSUR — регулярные обновляемые отчёты по безопасности) [CIOMS — Совет международных организаций по медицинским наукам] и сообщений по серьёзным нежелательным явлениям в ФЦ МБЛС РФ, CCDS — описание медицинского препарата, подготовленное компанией-производителем и другие организации;
13. работа с жалобами потребителей;
14. проведение постоянных тренингов по фармакологической безопасности для всех сотрудников компании, включая тренинги для медицинских представителей;
15. поддержка SOP's (стандартных операционных [рабочих] процедур);
16. контроль процессов по фармакологической безопасности согласно правилам компании;
17. сотрудничество и передача информации сотрудникам компании.

Для успешного трудоустройства на должность специалиста по фармакологической безопасности кандидату необходимы следующие навыки:

- свободный английский язык (устный и письменный);
- хорошее знание персонального компьютера;
- знание отечественных и международных регулятивных требований в сфере обращения информации по нежелательным явлениям или побочным эффектам ЛС;
- хорошие коммуникативные навыки;
- способность к выполнению рутинной работы.

К плюсам данной профессии можно отнести следующие:

- специалисты в области лекарственной безопасности являются одними из самых востребованных на сегодняшний день в фармацевтическом бизнесе;
- высокий уровень доходов — заработная плата в фармацевтических фирмах составляет от 3000 до 5000 У.Е. в мес., плюс авто, премии и полный соцпакет;
- такие специалисты довольно редко меняют место работы. В большинстве случаев они «растут» внутри одной компании, этот процесс занимает от 3-х до 5 лет. Они «вырастают» в менеджеров по лекарственной безопасности, а затем набирают и обучают уже собственную команду;
- возможность быть в кругу «лидеров мнения» (*opinion leaders*) в области фармаконадзора;
- обмен опытом с иностранными коллегами.

Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что сотрудник, нанятый на эту должность, должен обеспечивать безопасное применение ЛС и координировать работу по данному обеспечению с внутренними и внешними клиентами.

В качестве основного минуса можно отметить отрицательные эмоции со стороны пострадавших от негативных реакций на препараты, с которыми постоянно приходится иметь дело в силу основных обязанностей.

Литература

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору // Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова — К.: МОРИОН, 2007. — 240 с.
2. Бекмуратова Е. Специалист по безопасности лекарственных средств. <http://planetahr.ru/publication/2548>
3. Белоусов Д.Ю. Неэффективная петля круговой поруки, или хвост виляет собакой. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=1993:2009-12-02-22-04-09&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104
4. Белоцерковский М., Голубева О., Тесленко И. Составление отчётов о безопасности. <http://www.apteka.ua/archives/639/26969.htm>
5. Клинический проектный менеджмент. Учебное пособие. Под редакцией А.И. Вялкова, Ю.Б. Белоусова, Д.Ю. Белоусова. «Издательский дом-Геотар». М-2003 г.
6. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I // Д.В. Рейхарт, Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, С.Б. Болевич, П.А. Воробьев, К.Г. Гуревич, Д.Е. Колода, М.В. Леонова, В.А. Мефодовский, Г.В. Раменская, Е.Р. Рубцова, М.Р. Сакаев — М.: Литтерра, 2007. — 256 с.
7. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Издательство ОКИ, 2000 г.
8. Сайт Центра фармакоэкономических исследований. <http://www.healtheconomics.ru>
9. Code of Federal Regulations (21, CFR312.32, 312.33, 312.64) [Title 21, Part 312 — Investigational New Drug Application. Sec. 312.32 — IND safety reports; Sec 312.33 — Annual reports; Sec 312.64 — Investigator reports] — 4-1-07 Edition.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 — August 9, 2006 (ctep.cancer.gov).
11. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council.
12. <http://www.who-umc.org>
13. ICH Harmonized Tripartite Guideline (E2A). Note for Guidance on Clinical Safety Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. — Jun 1995.
14. ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice (E6). — Jan 1997.
15. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004.