Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования

Е.А. Овчинникова

СГУ «Научный центр Экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ

Бурное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарств не только расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда пациенту. Именно опасность развития тяжелых, подчас необратимых осложнений вследствие лекарственной терапии привлекают к проблеме безопасности использования лекарственных препаратов внимание практических врачей и пациентов.

О ее огромном масштабе говорит большое количество опубликованных в медицинской отечественной и зарубежной печати сведений. Проблема безопасности лекарственной терапии в настоящее время обсуждается на большом количестве научных конференций, а часто является их центральной темой.

ВОЗ формулирует неблагоприятные побочные реакции как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций [1].

Для исследований безопасности лекарств используются разные методики, однако, как правило, исследования проводятся на базе стационаров из-за меньших организационных сложностей и, одновременно, возможности получить необходимый объем информации.

Частота развития неблагоприятных побочных реакций. Считается, что 2-3% в общей популяции людей страдают от побочных эффектов лекарств [2].

По данным статистики США, за один 1997 год от 770 тыс. до 2 млн. госпитализированных пациентов пострадали в связи с развитием побочных эффектов лекарств [3, 4, 5]. В Канаде за 1994 год побочные реакции развились более чем у 33 млн. госпитализированных пациентов [6, 7]. Ежегодно лекарственные осложнения, требующие дополнительного лечения, возникают у 12–16 тыс. больных, получающих лекарственную терапию в Швейцарии [7, 8]. Побочные реакции являются причиной госпитализации или продления ее сроков у 10% больных, в США [9, 10], 2-5 – Великобритании [11, 12], 6, 4 – Швейцарии [7, 8], 7,8% – Германии [13]. По данным Великобритании, доля неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов среди госпитализированных пациентов составляет 3,7% [14], а в Германии данный показатель оценивается в 43% [13]. В США в связи с лекарственными осложнениями госпитализируются 15-30% больных [2], в Швейцарии - 65% [7, 8].

Только в США побочные реакции рассматриваются как единственная причина 0,31% всех посещений поликлиник, что составляет 2,73 млн. посещений ежегодно. 88% от этого количества обращений за медицинской помощью заканчиваются оформлением временной нетрудоспособности, остальные требуют обращения в стационар [15]. В результате развития осложнений лекарственной терапии выписывается 76,3 млн.

дополнительных рецептов для проведения корректирующей терапии [16].

Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств у геронтологических больных и детей. Дети и пожилые пациенты являются теми группами населения, которые наиболее часто страдают от лекарственных осложнений [17, 18, 19, 20, 21].

Проведенные эпидемиологические исследования в Шотландии среди госпитализированных пациентов определили уровень частоты встречаемости лекарственных осложнений среди геронтологических больных как 14,2% [22]. Исследования в Нидерландах также подтвердили повышенный риск их развития у пациентов старших возрастных групп [23].

Исследования среди педиатрических пациентов в США показали, что побочные эффекты лекарственных средств у данной категории больных развиваются чаще, чем у взрослых больных, приблизительно в 12,7% случаев, причем в 29,2% - у детей в возрасте до 3 лет [24]. Около 23% общего количества госпитализированных детей страдают от лекарственных осложнений [24]. Исследования, проведенные в Австралии, выявили, что побочные реакции являлись единственной причиной госпитализации у детей в 3,4% случаях, для взрослых больных эти показатели составляют 2,4% [25]. Исследования среди госпитализированных больных, проведенные в Италии, продемонстрировали, что 12,7% всех выявленных случаев осложнений лекарственной терапии были у детей, при этом половина случаев развития лекарственных осложнений потребо-

вала прекращения терапии, а треть — медикаментозной коррекции [24].

Частота летальных исходов при развитии побочных реакций. Лекарственные осложнения занимают 4-е место в США по частоте летальных исходов после смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и инсультов и уносят более 100 000 жизней [2, 26]. Данные мета-анализа, проведенного в США по литературным сведениям [27, 28], указывают, что побочные эффекты занимают от четвертого до шестого места по летальности среди госпитализированных пациентов [29]. В США до 140 тыс. человек погибают ежегодно в результате осложнений лекарственной терапии [30].

Фармакоэкономические аспекты развития неблагоприятных реакций лекарственных средств. В дополнение к человеческой боли и страданиям развитие побочных реакций приводит к существенным финансовым затратам. Стоимость осложнений лекарственной терапии в США оценивается в 4,2 млрд. долл. ежегодно [3, 4, 5], в Швейцарии — 70-100 млн. швейцарских франков [7, 8]. Ежегодно лекарственные осложнения, требующие дополнительного лечения, развиваются у 12-16 тыс. пациентов, получающих лекарственную терапию в Швейцарии [7, 8]. По данным исследования *Moore N.D. и соавт.*, затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 5,5-17% общих затрат на здравоохранение [31]. В среднем возникновение лекарственных осложнений удлиняет срок госпитализации от 1,7 до 2,2 сут. [9, 5]. Затраты, связанные с коррекцией осложнений неблагоприятных лекарственных реакций, оцениваются в 3 200 долл. на одного пациента [9]. По данным американских исследований, средняя длительность пребывания пациента с побочным эффектом в стационаре составляет 10,6 сут. против обычного показателя — 6,8 сут.; полная стоимость госпитализации только одного пациента с лекарственным осложнением составляет 22 775 долл., в то время как средняя стоимость лечения благополучного больного — 17 292 долл./чел. [32].

Предотвратимые лекарственные осложнения. Третью часть всех побочных реакций составляют потенциально предотвратимые осложнения [33, 34], иными словами, те реакции, которых можно избежать в условиях рационального использования препаратов [3, 33, 35].

Предотвратимые побочные реакции связывают с ошибками назначения и использования лекарственных препаратов, то есть с нарушениями рекомендаций инструкций по медицинскому применению лекарственных средств. Как показывает медицинская практика, подавляющее большинство предотвратимых осложнений лекарств развивается вследствие ошибок, допускаемых практическими врачами [14, 36, 37], несколько меньшее количество наблюдается при применении безрецептурных средств для самолечения [38].

Приблизительно у 3,7% госпитализированных пациентов в США развиваются предотвратимые побочные реакции [6], причем чаще страдают педиатрические, чем взрослые пациенты [39, 40]. По данным США, предотвратимые побочные эффекты встреча-

ются в среднем в 10,4 случаях на 1000 койко-дней [41], а лекарственные осложнения вследствие врачебных ошибок развиваются в 13,6% всех случаев лекарственных осложнений, что составляет в США примерно 770 тыс. — 2 млн. пациентов в год [3]. По данным ИОМ (Institute of Medicine, USA), от 44 до 98 тыс. пациентов умирают каждый год в результате врачебных ошибок, что соответствует 13,6% общего числа пациентов с лекарственными осложнениями [42, 43, 44]. Эта цифра превышает число людей, умирающих ежегодно в автомобильных катастрофах, ВИЧ и злокачественных заболеваниях молочной железы [42]. Тот же источник сообщает, что полные национальные потери в США, включая «потерянный доход», временную нетрудоспособность, инвалидность, затраты на коррекцию ухудшения состояния здоровья в связи с лекарственной терапией, из-за развития предотвратимых побочных реакций оцениваются от 17 до 29 млрд. долл.; при этом затраты на коррекцию неблагоприятных побочных эффектов, включая работу медицинского персонала, составляют половину приведенной суммы [42]. Увеличение стоимости лечения вследствие развития предотвратимых лекарственных осложнений в больницах США составляет 2 млрд. долл. [45], возникновение предотвратимых лекарственных осложнений удлиняет срок госпитализации от 1,7 до 4,6 сут. [5], увеличение затрат на лечение предотвратимых побочных реакций составляет в среднем 4 685 долл./пациента, что почти в 2 раза превышает затраты в связи с проведением коррекции непредотвратимых побочных эффектов [9].

Среди типов врачебных ошибок в медицинской практике лидирующее место занимают ошибки выбора лекарственного средства и его дозы [40, 41, 46, 47], которые составили 56% по данным, полученным при активном мониторинге стационара *Classen D.C. и соавт.* [4], второе место заняли ошибки лечения, связанные с некорректной длительностью лечения и изменением дозы — 34% [41]. 10% всех выявленных ятрогенных реакций происходили по вине среднего медицинского персонала и фармацевтов [48].

Организация международной службы контроля безопасности использования лекарственных средств. Учитывая важность и масштаб проблемы лекарственных осложнений, во многих странах в начале 60-х гг. были созданы организации, призванные контролировать безопасность применения лекарственных средств. Толчком к широкому исследованию безопасности лекарств послужила эпидемия лекарственной болезни — «талидомидовая трагедия».

«Широко распространено мнение, что современные препараты могут представлять потенциальную опасность и вызывать отсроченные нарушения», — сообщил журнал *The Lancet* в публикации от 16 декабря 1961 г. [49]. В этом историческом документе на 15 строках доктор *McBride* из Австралии сообщил о выявлении увеличения частоты пороков конечностей у новорожденных, и о том, что это тяжелое нарушение было вызвано новым снотворным препаратом талидомидом, используемым женщинами в период беременности.

В процессах улучшения общественного здоровья, которые становятся все более необходимыми, во многих странах были основаны структуры для систематического сбора информации о неспецифических побочных реакциях лекарственных препаратов. Эти системы основывались на спонтанных сообщениях, посылаемых врачами, и были впервые организованы в Австралии, Канаде, Чехословакии, Ирландии, Нидерландах, Новой Зеландии, Швеции, Англии, США и Восточной Германии. Все они созданы в период с 1961 по 1965 г. Подобные системы сегодня действуют более чем в 60 государствах [50].

В 1968 г. 10 стран из Европы, Северной Америки, а также Австралии договорились объединить все сообщения и сформировать национальный Центр мониторинга использования лекарственных средств в рамках ВОЗ, спонсируемого национального проекта мониторинга препаратов. Его основными задачами было выявление частоты наиболее серьезных реакций и их раннее предупреждение. Эта схема ВОЗ была утверждена на съезде в Женеве в 1970 г. Экономические и организационные возможности Центра ВОЗ были сосредоточены в Швеции в 1978 г. Формально руководство и координацию программы продолжало осуществлять центральное представительство ВОЗ в Женеве. Сегодня 56 стран участвуют в программе как полноценные члены и 67 - как временные [51, 52].

История создания службы контроля безопасности лекарственных средств в России. История создания службы фармаконадзора на территории России начинается с организации Минздравом СССР отдела учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств в 1969 г. В 1973 г. он был утвержден в качестве Всесоюзного организационно-методического центра по изучению побочных действий лекарственных средств (ВЦПДЛС). В соответствии с приказом №333 министрам здравоохранения союзных республик предписывалось обязать лечебно-профилактические учреждения регистрировать выявляемые побочные реакции и немедленно информировать о них по установленной форме в Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники. Клиническим базам Фармакологического комитета было поручено при проведении исследований новых лекарственных препаратов особое внимание обращать на регистрацию выявляемых осложнений лекарств и своевременно сообщать о них Фармакологическому комитету и ВЦПДЛС.

В конце 1991 г. вместе с упразднением Минздрава СССР был ликвидирован ВЦПДЛС, что приостановило решение проблем, связанных с безопасностью применения лекарственных препаратов.

Медицинские работники и население лишились возможности получать достоверную и всестороннюю информацию о безопасности лекарств. Одновременно средства массовой информации начали довольно агрессивную рекламную кампанию многих, далеко небезопасных лекарств, ничего не сообщая о возможных побочных реакциях. Политика «открытых дверей» и свободного фармацевтического рынка привела к регистрации в России большого количества лекарств без

достаточных клинических испытаний и контроля [53].

Таким образом, сложившаяся в стране ситуация требовала немедленного воссоздания национального центра по изучению безопасности лекарственных средств, поскольку Россия оказалась единственной страной в Европе, где какое-то время не было такого национального центра.

В течение 5 лет Международный фонд по эффективным и безопасным лекарствам (МФЭБЛ) выступал с инициативой о воссоздании такого центра. В это время МФЭБЛ начал издавать информационный бюллетень «Безопасность лекарств».

Наконец, Минздрав РФ поддержал инициативу МФЭБЛ и 14.04.97 приказом № 114 был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Министерства здравоохранения РФ (ФЦ ПДЛС). В первый год работы Центра был организован ряд Региональных центров по регистрации побочных действий лекарств. Неоднократно проводились конференции, посвященные организации Региональных центров. Были подготовлены и направлены во все субъекты Федерации «Методические рекомендации по организации работы Региональных центров по контролю побочных действий лекарственных средств». Благодаря активности Региональных центров было получено небольшое количество первых спонтанных сообщений о побочных реакциях, часть из них нашла отражение в информационном бюллетене «Безопасность лекарств». ФЦ ПДЛС Минздрава РФ направил соответствующие сообщения о побочных реакциях лекарственных средств в Сотрудничающий Центр ВОЗ по мониторингу лекарств (г. Уппсала, Швеция), который дал высокую оценку качеству работы ФЦ ПДЛС и рекомендовал штаб-квартире ВОЗ принять Россию в международную программу ВОЗ по мониторингу лекарств. Официальное принятие России 48-м членом указанной программы состоялось 2 декабря 1997 г.

В июле 1998 г. Федеральный центр был преобразован в Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарственных средств (НПЦ КПДЛ).

В июле 1999 г. в России был создан Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС). НПЦ КПДЛ в результате слияния был преобразован в подразделение НЦ ЭГКЛС, работу по безопасности лекарств координирует Лаборатория №2 Отдела токсикологии и изучения побочных действий лекарств Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС), которая играет роль Федерального центра РФ по изучению побочного действия лекарств. В настоящее время работа этого отдела осуществляется при активном участии региональных центров.

Центр побочного действия лекарств ВОЗ, играющий координирующую и информационную роль, формирует международную базу данных о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, является организатором научно-исследовательской работы (разработка методов и стандартов для оценки риска и пользы фармакологической терапии и др.), а

также реализует программу «Международная гармонизация» [51].

В настоящее время Центр ВОЗ сотрудничает с Национальными центрами в 52 странах мира. В банке данных Центра ВОЗ ассоциировано более 2,0 млн. сообщений о нежелательных реакциях лекарств, куда ежегодно поступает более 200 тыс. сообщений о побочных реакциях лекарств, причем с каждым годом эта цифра увеличивается [51, 52, 54, 55].

Работа Всероссийского центра нашла поддержку благодаря принятому Государственной Думой России 5 июня 1998 г. Закону «О лекарственных средствах», который статьей 41, частью 1 предписывает «субъектам обращения лекарственных средств» сообщать «федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств о всех случаях побочного действия лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими препаратами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению», и, более того, «за несообщение или сокрытие сведений» о выявленном побочном действии препарата «лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации» (статья 41, часть 2). В Законе «О лекарственных средствах» статьей 4 расшифровывается понятие «субъекты обращения лекарственных средств» как «физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств».

На сегодняшний день в задачи ЛИПД ЛС входит организация работы по выявлению и анализу побочных реакций, выявление факторов риска в развитии лекарственных осложнений, регистрация увеличения частоты возникновения известных побочных реакций лекарств, информирование медицинской общественности об осложнениях лекарственной терапии, оказание помощи медицинским работникам в анализе, верификации и интерпретации неблагоприятных побочных реакций, подготовка и предоставление Департаменту здравоохранения страны обобщенных данных о лекарственных осложнениях и предложений по принятию необходимых административных и других мер (внесение изменений в инструкции по медицинскому применению лекарств, ограничение области применения лекарств, запрещение применения лекарственных препаратов в медицинской практике), подготовка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии, формирование базы данных о неблагоприятных побочных действиях, организация семинаров, симпозиумов по проблемам безопасности лекарств, участие в международной Програм-

ме ВОЗ по мониторингу лекарств, а также создание сети региональных центров по изучению побочных действий лекарств и координация их работы.

Региональные центры по изучению безопасности лекарств в РФ. Создание сети Региональных центров является весьма актуальной задачей для России. Работа в тесном контакте с Региональными центрами позволяет повысить результативность по выявлению, прежде всего, неожиданных и тяжелых побочных реакций, что способствует получению более полной и достоверной информации о безопасности лекарств.

В настоящее время ЛИПД ЛС сотрудничает с региональными центрами, организованными на базе ведущих областных и городских клиник (например, Екатеринбург, Ижевск, Оренбург и др.), на базе кафедр клинической фармакологии (например, Челябинск, Тюмень, Воронеж и др.), центров медико-фармацевтической информации (например, Новгород, Рязань, Псков и др.), при администрациях органов управления здравоохранением регионов (например, Республика Мордовия, Саратов, Ставропольский край и др.). Одним из наиболее активных Центров по контролю безопасности лекарств является Екатеринбургский. Он предоставляет приблизительно 35% всех поступающих в ЛИПДЛС спонтанных сообщений.

Однако существуют определенные трудности в работе с Региональными центрами. Самой сложной задачей, которую должен решать Региональный центр, является обеспечение получения от врачей информации обо всех регистрируемых ими побочных реакциях. Как правило, не все врачи принимают участие в этой работе, и даже те из них, кто ориентирован на выявление и учет побочных реакций, информируют Региональный центр не обо всех из них. Одна из причин такого положения кроется в том, что врачи не всегда уверены в наличии связи приема лекарства с возникшим осложнением. Еще в 1976 г. Vere D.W. описал способность неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств выступать под маской обычных заболеваний и указал 5 основных причин, по которым так много лекарственных осложнений остаются незамеченными [56]:

- реакция проявляется настолько странно или причудливо, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрений;
- нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычные заболевания;
- существуют длительные задержки проявления неблагоприятных реакций;
- лекарство вызывает обострение обычных заболеваний или провоцирует проявление генетически предрасположенных нарушений;
- клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с лекарственными средствами, остаются незамеченными.

Vere D.W. подчеркивал, что хотя многие новые открытия совершаются Национальными центрами по мониторингу неблагоприятных реакций лекарственных средств, большинство важных и новых наблюдений делается практикующими врачами [56].

Кроме того, клинические врачи иногда боятся, что наблюдаемые неблагоприятные побочные реакции могут связать с их некомпетентностью, что повлечет юридическую ответственность [57].

Методы мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Мониторинг лекарственных осложнений может проводиться различными методами, предпочтение конкретному из них отдается в зависимости от специфики каждого региона, на территории которого осуществляется контроль, и целей исследования [44]. Наиболее универсальными являются постмаркетинговые клинические исследования, активные мониторинги стационаров и метод спонтанных сообщений [32, 44, 50, 58]. К менее популярным, но не менее результативным, относятся рецептурный мониторинг, литературные мета-анализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования и т.д. У каждого используемого метода есть свои преимущества, заключающиеся в специфике возможностей по выявлению определенного типа побочных реакций [59].

Классификации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Существует большое разнообразие классификаций побочных реакций лекарств, основывающихся на механизмах возникновения, тяжести течения и прогноза, а также частоты встречаемости. Каждый метод проявляет большую чувствительность для выявления того или иного типа лекарственного осложнения и его выбор определяется поставленной задачей.

Так, все побочные реакции имеют различные механизмы развития, некоторые из них непредсказуемы, другие могут быть прогнозированы. Было предложено большое количество классификаций побочных эффектов по механизму их возникновения.

Наибольшее распространение получила классификация, предложенная *Grahame Smith D.G.* и *Aronson K.K.* [60], которая включает всемирно принятую систему, предложенную *Rawlins M.D.* и *Thomson J.W.* в 1997 г. (разделение всех типов неблагоприятных побочных реакций на А и В) [61]. Эта классификация была модифицирована *Rene J. Royer* и предусматривала разделение побочных реакций на четыре типа: А, В, С, D [62]. К типу А, согласно представленному разделению, относят все дозозависимые реакции, связанные с фармакодинамическими или фармакокинетическими характеристиками лекарственных средств. Тип В включает дозозависимые реакции — иммуноаллергические. К типу С относят эффекты длительного применения, такие как толерантность, эффект отмены и развитие зависимости. Тип D представлен отсроченными реакциями: нарушениями репродуктивной функции, тератогенными и канцерогенными эффектами. 75% всех побочных эффектов представлены реакциями типа А, более 20 - лекарственными осложнениями типа В, менее 5% составляют осложнения типа С и D [63].

Edwards I.R. и *Aronson J.K.* была разработана и предложена еще более полная классификация побочных реакций, получившая наибольшее признание в США [64]. В соответствии с ней лекарственные осложнения разделяют на 6 типов: дозозависимые, дозозависимые,

зависимые от используемой дозы лекарственного средства и длительности терапии, отсроченные, связанные с отменой терапии, а также неэффективность лекарственной терапии [64].

Позже ВОЗ была предложена классификация механизмов развития побочных эффектов, разработанная специально для работы системы спонтанных сообщений. Она предусматривала разделение всех лекарственных осложнений на три типа: тип А - дозозависимые лекарственные осложнения, тип В - дозозависимые побочные реакции, тип С - увеличение ожидаемой частоты развития побочной реакции. Эта классификация была рекомендована для использования Федеральными центрами различных стран для анализа спонтанных сообщений, однако с оговоркой, что ее использование является рациональной при высокой ежегодной интенсивности спонтанных сообщений [55, 65, 66].

На сегодняшний день основная классификация побочных реакций по механизму развития, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение всех лекарственных осложнений на четыре группы — А, В, С и D [67, 68].

В зависимости от тяжести течения и прогноза все лекарственные осложнения разделяют на серьезные и несерьезные.

По определению ВОЗ, к серьезным осложнениям лекарственной терапии относятся случаи, результатом которых является смерть, либо угроза жизни, либо госпитализация (в результате побочной реакции либо ее удлинение), или/и стойкое снижение или потеря трудоспособности, или/и врожденная аномалия [65]. Определение FDA серьезных лекарственных осложнений практически соответствует таковому, предложенному ВОЗ. Однако по FDA к серьезным осложнениям лекарственной терапии относят также случаи, требующие хирургического лечения для предотвращения постоянного снижения или потери трудоспособности [69]. По данным, полученным при мета-анализе на основании 39 исследований в США, проведенном *Lazarou J. et al.*, серьезные побочные реакции составляют 6,7% от числа всех лекарственных осложнений и ежегодно регистрируются у 2,1 млн. больных в США [70].

Побочные реакции классифицируют в зависимости от частоты развития на количество назначений лекарственных препаратов. Частые лекарственные осложнения развиваются более чем в 1 случае на 100 назначений, нечастые — менее чем в 1 случае на 100 назначений и редкие, встречающиеся менее чем в 1 случае на 1000 назначений [71].

Методы выявления побочных реакций. В зависимости от особенностей возникновения побочных эффектов для их выявления используют соответствующие методы.

Основным методом, используемым для контроля безопасности лекарств на уровне Федерального центра страны, является *метод спонтанных сообщений*. Он заключается в добровольном информировании практикующими врачами о предполагаемом побочном действии лекарства соответствующих структур фармаконадзора. Сообщения представляются на единой форме бланка-извещения о побочных реакциях, содержащем необхо-

димую информацию для верификации спонтанных сообщений. У метода имеется ряд достоинств, в частности учитываются любые побочные реакции у всех групп больных, то есть отсутствует рандомизация; предоставляется информация о безопасности всех препаратов, используемых на рынке; учитываются побочные реакции, развивающиеся у госпитализированных и амбулаторных больных как на рецептурные, так и безрецептурные средства, как на новые, так и на старые лекарственные средства; метод не ограничивает сроки изучения; он достаточно прост и сравнительно недорог, однако и не лишен недостатков. К их числу относятся, прежде всего, низкий показатель регистрации побочных реакций: даже в странах с отлаженной системой контроля безопасности лекарств методом спонтанных сообщений выявляется не более 2% от общего числа развивающихся лекарственных осложнений, но и это количество является значительным в масштабах целой страны [72]. Некоторые исследователи указывают на то, что метод не позволяет выявлять всего спектра побочных реакций, вызываемых лекарствами, из-за низкой сообщаемости о побочных эффектах врачами, невозможно определить частоту встречаемости конкретной побочной реакции [73]. Указывается, что значительным недостатком является личное предубеждение сообщающего [74], однако это легко устраняется при достаточном числе сообщений и использовании статистических методов обработки информации [75]. Наиболее информативным метод спонтанных сообщений является в отношении тяжелых и серьезных побочных реакций, реакций типа А и В [72, 76-79].

Постмаркетинговые клинические исследования проводятся, как правило, по инициативе фирм-производителей. Изучение безопасности при их проведении чрезвычайно редко является основной задачей, но, как правило, оценивается в соответствии с требованиями качественной клинической практики (GCP) — стандартами, активно внедряющимися на территории РФ и используемыми в большинстве стран мира. Главное достоинство метода — возможность определения частоты встречаемости побочных реакций, однако это возможно только при большом количестве испытуемых и правомерно для лекарственных осложнений, имеющих высокую частоту. Метод лишь эпизодически позволяет выявлять редкие побочные реакции. Так, для выявления реакций, возникающих с частотой 1 случай на 2 тыс. назначений, необходимо проводить исследование на 15 тыс. пациентов [63]. Метод предполагает строгую рандомизацию пациентов, поэтому не позволяет выявлять группы риска и оценить безопасность применения лекарства у всех категорий больных. Данный метод не предполагает изучения лекарственных взаимодействий за исключением случаев, когда это является основной целью исследования.

Активный мониторинг стационара применяется в форме ретроспективного и проспективного анализа. Данный метод предполагает сбор демографических, социальных и медицинских данных на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них побочных реакций [63]. Это более дорогая методика, требующая привлечения специалиста — кли-

нического фармаколога, время для работы с архивом в том случае, если речь идет о ретроспективном анализе, либо время на работу с лечащими врачами в случае проведения перспективного исследования. Его сильными сторонами является возможность оценить частоту развития лекарственных осложнений, а также зависимости от длительности проведения мониторинга. С помощью активного мониторинга стационара можно получать информацию о группах риска развития тех или иных побочных реакций. Его недостатками являются трудоемкость, а также ограниченная применимость — результаты мониторинга достоверны только в отношении лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводится исследование, однако подобная информация может быть неопределенной для работы конкретного стационара, пользующегося определенным набором лекарств [74].

Рецептурный мониторинг имеет более ограниченный потенциал по сравнению с вышеперечисленными методами. Суть метода заключается в сопоставлении числа и качественной характеристики развившейся побочной реакции с количеством назначений лекарственного средства по выписанным рецептам. Однако метод не заменим в том случае, когда в сжатые сроки необходимо выявить побочные реакции конкретного препарата [73]. Его преимущества используются для выявления лекарственных осложнений на новые лекарства. Данный метод наиболее часто применяется фирмами-производителями, намного реже — структурами контроля безопасности лекарств [80].

Мета-анализ — статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований и используемый для оценки фармакоэпидемиологических данных безопасности лекарств. Будучи простым и дешевым, он приобрел наибольшую популярность за рубежом, к сожалению, в России используется ограниченно [81].

Анализ единичных клинических случаев, описанных в медицинской периодической печати, не представляет полной информации об особенностях развития побочных реакций, но бывает полезен в качестве информации дополнения к проведенным исследованиям в случае выяснения причинности побочной реакции [82].

В работе ЛИПД ЛС основной методикой являются спонтанные сообщения. На уровне Федерального центра учитываются неожиданные лекарственные осложнения, генерируется сигнал. Уже на этом этапе принимаются во внимание гипотезы развития данных лекарственных осложнений. Следующим шагом является проверка этой гипотезы, а также оценка возможного риска. В конечном счете, выявленные и доказанные неожиданные реакции включаются в типовые клинико-фармакологические статьи Госреестра лекарственных средств РФ и инструкции по медицинскому применению лекарственных средств. Тем самым обеспечивается информирование врача и потребителя о риске развития осложнений лекарственных средств.

Основные трудности в работе службы фармаконадзора для выявления неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Эффективность работы службы фармаконадзора сильно снижается в условиях несоб-

людения или условного соблюдения этических критериев ВОЗ фирмами-производителями, тратящими огромные финансовые ресурсы на продвижение своих товаров на рынок [83, 84, 85]. Подобная стратегия приводит к предоставлению не вполне объективной информации о лекарственных средствах практическим врачам и пациентам [83, 85, 86]. По данным США, порядка 28% врачебных ошибок, в результате которых развиваются лекарственные осложнения, непосредственно связаны с неадекватным распространением информации о препарате фирмами-производителями, более половины из которых являются серьезными [47]. По результатам исследований, проведенных в Голландии, 42% из 161 препарата были признаны проблематичными из-за несоответствия стандартам инструкций по медицинскому применению в следующих разделах: побочные эффекты, противопоказания и предупреждения [87].

Другой проблемой, также вносящей вклад в развитие лекарственных осложнений, является фальсификация лекарств. По имеющейся информации ВОЗ, 30% обрабатываемых в мире лекарственных средств — фальсифицированные [88]. На территории России в 1997 г. из общего числа лекарственных средств, прошедших государственный контроль качества, брак отечественных препаратов составил 9,1%, препаратов СНГ — 8,6, импортируемых из стран дальнего зарубежья — 8,4% [89]. В последнее время отмечается рост фальсификаций лекарственных препаратов на территории РФ [90].

Кроме того, фактором, в большой степени затрудняющим ориентацию врачей и фармацевтов в существующем многообразии лекарств, является существование на фармацевтическом рынке огромного количества препаратов-аналогов, выпускаемых различными фармацевтическими фирмами под разными коммерческими названиями. Так, диклофенак представлен на российском рынке под 128 различными торговыми наименованиями, нифедипин — 66, парацетамол — 88 и т.д. Опыт США показал, что после фармакокинетических исследований из почти 30 торговых наименований дигоксина, имевшихся в продаже, лишь 6 были признаны биоэквивалентными [91].

В Хельсинкской декларации Всемирной медицинс-

кой ассоциации, являющейся основополагающим документом по вопросам биомедицинской этики, говорится: «Важность интересов личности всегда должна преобладать над интересами науки и общества» [92, 93]. Это означает, что каждый больной имеет право получать необходимую, но безопасную лекарственную терапию.

Органы фармаконадзора страны являются ответственной структурой за своевременное информирование врачей и пациентов о возможных побочных реакциях и разработку специальных программ по оптимизации безопасного использования лекарств. Это предусматривает, прежде всего, максимальную активизацию выявления и анализа побочных эффектов лекарственных средств. Большая территория страны и многомиллионное население являются теми факторами, которые, как ни в одной другой стране мира, создают благоприятные предпосылки для наиболее полной оценки безопасности применяемых лекарств.

Abstract

In our days big attention is drawn to safe drug therapy. Its importance is associated with great prevalence of medical product's side effects, serious character of their manifestations and consequences, high economic expenses for their correction. Knowing specific features of adverse drug reactions in different groups of patients it could be possible to decrease their prevalence and magnitude. First, it concerns children and elderly, in whom most adverse reactions frequently occur; second, potentially preventable side effects. A paramount task of Russian Pharmacovigilance Board is to reveal unexpected adverse drug reactions, developmental risk factors and prevalence of side effects, and causes of preventable adverse effects. To solve these problems, Federal centres controlling drug safety use various techniques among which primary value has a spontaneous reporting method. In case if information could not be provided by this method, other techniques are used: postmarketing clinical researches, active monitoring of hospitals, receptions monitoring, analysis of individual clinical cases and the meta-analysis. State board of Pharmacovigilance is a structure responsible for duly informing of doctors and patients about possible adverse drug reactions, and design special programs on optimization of safe use of medicines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Requirements for adverse reaction reporting, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1975.
2. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E., Sullivan J.R., Wolverton S.E. Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy 2000, 5.
3. The Institute for Healthcare Improvement, The Quest for Error-Proof Medicine, Drug Benefit, 1997, 9(6), 18-29.
4. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans S., et al., Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA, 1997, 277, 301-306.
5. Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. JAMA, 1995, 274, 29-34.
6. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1998, 15, 279(15), 1200-1205.
7. Lepori V., Perren A., Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission, Schweiz Med Wochenschr, 1999, 19, 129 (24), 915-922.
8. Fattinger K., Roos M., Vergeres P., Holenstein C., Kind B., Masche U., Stocker D.N., Braunschweig S., Kullak-Ublick G.A., Galeazzi R.L., Follath F., Gasser T., Meier P.J. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine, Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 49(2), 158-167.
9. Lindquist R., Gersema L.M. Understanding and preventing adverse drug events, AACN Clin. Issues, 1998, 9(1), 119-128.
10. Bates D.W., Spell N., Cullen D.J. et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients, JAMA, 1997, 277, 307-311.
11. Naisbitt D.J., Gordon S.F., Pirmohamed M., Park B.K. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment, Drug. Saf. 2000, 23(6), 483-507.
12. Green C.F., Mottram D.R., Rowe P.H., Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study, J. Clin. Pharm. Ther., 2000, 25 (5), 355-361.
13. Schoenemann J., Muntler K.H., Enayati-Kashani S. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der klinik, Dtsch. Med. Wochenschr., 1998, 123 (15), 448-452.
14. Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II, N. Engl. J. Med., 1991, 324, 377-384.
15. Aparasu R.R., Helgeland D.L. Utilization of ambulatory care services caused by adverse effects of medications in the United States, Manag. Care. Interface., 2000, 13(4), 70-75.
16. Астахова А.В., Ленахи В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // Фармацевтический мир, 1997, 2, 10-12.
17. Marshall J.D., Kearns G.L. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. Clin. Pharmacol Ther., 1999, 66, 66-75.

18. Dyer K.S., Woolf A.D. Use of phenothiazines as sedatives in children. What are the risks? *Drug Safety*, 1999, 21, 81-90.
19. Gupta A., Waldhauser L.K. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1997, 44(1), 79-92.
20. Cooper J.W. Adverse drug reactions and interactions in a geriatric nursing home population over 4 years. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, 194-197.
21. Cooper J.W. Adverse drug reaction hospitalizations of nursing facility residents: a 4-year study. *South. Med. J.*, 1999, 95, 485-490.
22. Cunningham G., Dodd T.R., Grant D.J., McMurdo M.E., Richards R.M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment, *Age Ageing*, 1997, 26(5), 375-82.
23. Mannesse C.K., Derckx F.H., de Ridder M.A., Man in't Veld A.J., van der Cammen T.J. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients, *Age Ageing*, 2000, 29 (1), 35-39.
24. Cutroneo P.M., Arcoraci V., Cucinotta G., Inferrera G., Galante F., Sofia A., Ferrera E., Napolitano T., Mazzaglia G., Caputi A.P. Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance study in Sicily, *Recenti Prog. Med.*, 1998, 89(6), 290-295.
25. Easton K.L., Parsons B.J., Starr M., Brien J.E. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children, *Med. J. Aust.*, 1998, 5, 169 (7), 356-359.
26. Another kind of drug problem (editorial). *Rachely's environment and health weekly*, 1999, 632, 1-2.
27. Bates D.W., Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? *JAMA*, 1998, 279, 1216-1217.
28. Kvasz M., Allen I.E., Gordon M.J. et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *Med. Gen. Med.*, April 27, 2000.
29. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients, *JAMA*, 1998, 279, 1200-1205.
30. Porter J., Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA*, 1977, 237, 879-881.
31. Moore N.D., Lecainre D., Nobet C. Serious ADR in a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1995, 4, 74.
32. Suh D.C., Woodall B.S., Shin S.K. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients, *Ann Pharmacother*, 2000, 34(12), 1373-1379.
33. Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, 1997, 277, 312-317.
34. Anderson J.G., Jay S.J., Anderson M., Hunt T.J. Evaluating the potential effectiveness of using computerized information systems to prevent adverse drug events. *Proc. AMIA Annu. Fall Symp.*, 1997, 228-232.
35. Briceland L.L. Medication errors: an expose of the problem. *Medscape Pharmacists*, 2000.
36. Brennan T.A. The Institute of Medicine report on medical errors - could it do harm? *N Engl. J. Med.* 2000, 342, 1123-1125.
37. Brennan T.A., Leape L.L., Laird N. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl. J. Med.* 1991, 324, 370-376.
38. Dunn E.B., Wolfe J.J. Unclear dose equals toxic dose. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1998, 40(5), 291-293.
39. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*, 1993, 269(12), 1532-1536.
40. Olsen P.M., Lorentzen H., Thomsen K., Fogmann A. Medication errors in a pediatric department. *Ugeskr Laeger*, 1997, 14, 159(16), 2392-2395.
41. Tissot E., Cornette C., Demoly P., Jacquet M., Barale F., Capellier G. Medication Errors at the Administration Stage in an Intensive Care Unit. *Intensive Care Med.*, 1999, 25(4), 353-359.
42. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. Institute of Medicine Report: To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press, November 29, 1999.
43. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. eds. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine Report, November 29, 1999.
44. Haig K. One Hospital's Journey Toward Patient Safety, *Medscape Money & Medicine*, 2003(42).
45. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. eds. Institute of Medicine Report: To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press, November 29, 1999.
46. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*, 1998, 18(6), 1284-1289.
47. Leape L., Bates D.W., Cullen D.J. et al. Systems analysis of adverse drug events, *JAMA*, 1995, 274, 35-43.
48. Schousboe L.P., Tandrup O. Correct documentation of drug prescriptions. *Ugeskr. Laeger*, 1999, 2, 161(31), 4389-4392.
49. Mc Bride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1961, 2, 1358.
50. Wiholm B.E., Olsson S., Moore N., Waller P. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. *Pharmacoepidemiology*, Third Edition by B.L. Strom, 2000, p.175-192.
51. Olsson S. The Role of the WHO Programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety*, 1998, 19, 1-10.
52. Olsson S. ed. National Pharmacovigilance Systems, 2nd edn. Uppsala Monitoring Centre, 1998.
53. Фитилев С.Б. Служба безопасности лекарств в российской Федерации // Новая аптека, 1998, 13-19.
54. Edwards I.R. International drug monitoring. In: Aronson J.K., Van Boxtel C.J. Side effects of drugs annual. Vol. 19. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995, 450-455.
55. Meyboom R. et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 355-365.
56. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. *Adverse Drug Reaction Bull.*, 1976, 60, 208-211.
57. Моисеев В.С. Врачебные ошибки. Факторы объективные и субъективные. Когда возможна юридическая ответственность врача // Практикующий врач, 1996, 4, 2, 54-55.
58. Мелухов О.Г. Клинические исследования. М.: Атмосфера, 2003.
59. Kubota K. Prescription-event monitoring in Japan (J-PEM), *Drug Saf.* 2002, 25(6), 441-444.
60. Grahame Smith D.G., Aronson J.K. (eds.). Clinical pharmacology and drug therapy. Oxford Textbook Publishing. Oxford, 1992.
61. Rawlins M.D., Thomson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Textbook of Adverse Drug Reactions. Daires D.M. (Ed.)/ Oxford University Press., 1977, 18-45.
62. Rene J. Royer. Mechanism of Adverse Drug Reactions: An Overview. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1997, 3, 43-50.
63. Астахова А.В., Леняхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарств // Безопасность лекарств, 2000, № 2, с. 5-16.
64. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 7, 356(9237), 1255-1259.
65. Edwards R., Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance, Reprint cjllection 2001, 93-102.
66. Meyboom R., Lindquist M., Egberts A. An ABC of Drug-Related problems, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 415-423.
67. Davis D.M., editor. Textbook of adverse drug reaction. 4-th ed. Oxford University Press, 1991.
68. Innman W. Monitoring for drug safety 2-nd ed. Lancaster: MTP Press, 1986.
69. Kessler D.A. Introducing Med Watch, using FDA form 3500, a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA*. 1993, 269, 2765-2768.
70. Дюкс М.Н.Г. Контроль лекарств – профессиональная и юридическая ответственность // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 1998, с. 549.
71. Knowles S., Shapiro L., Shear N.H. Serious dermatologic reactions in children. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1997, Aug, 9(4), 388-395.
72. Fleicher A.P. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs. event reporting vs. event monitoring: a comparison. *J. Roy. Soc. Med.*, 1991, 84, 341-344.
73. Астахова А.В., Брайцева Е.В., Леняхин В.К. Контроль безопасности лекарственных средств // Фармация, 2000, 4, 38-40.
74. Фитилев С.Б. Карта-извещение как основной инструмент системы контроля побочных действий лекарственных средств // Материалы образовательного семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство», 1999, 35-43.
75. Lanctot K.L., Naranjo C.A. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 34, 142-147.
76. Waller P. Measuring the frequency of adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 33, 249-252.
77. Newby D. An introduction to ADRs. *Curr. Therap.*, 1995, September, 95-97.
78. Innman W.H.W. Requirements for risk benefit assessment of drugs before withdrawal. *B.I.R.A. J.*, 1986, 5 (2), 11-15.
79. Mitchell A., Henry D., Hennrikus D., O'Connell D. Adverse Drug Reactions: Can consumers provide early warning? *Pharmacoepidemiol. Drug Safe*, 1994, 3, 257-264.
80. Innman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V. Monitoring for drug safety, 1985, 213 p.
81. Davies H., Crombie I. Что такое мета-анализ? // Клин. фармакол. и терапия, 1999, 8 (6), 52-56.
82. Meyboom R. et al. Causal or casuas? The role of causality assessment in pharmacovigilance, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 374-389.
83. Хауде Б. ван дер. Экспорт медикаментов в развивающиеся страны: проблемы остаются нерешенными // Монитор основных лекарств, 1995, 4, 6-7.
84. Shashindran C.H., Sethuraman K.R. Продвижение лекарств на рынок: проталкивать, продвигать или обучать? // Монитор основных лекарств, 1995, 4, 24.
85. Wilkes M.S., Bell R.A., Kravitz R.L. Direct-to-consumer prescription drug advertising: trends, impact, and implications. *Health Aff (Millwood)* 2000, 19(2), 110-128.
86. Zuger A. Fever pitch: getting doctors to prescribe is big business. *New York Times*, 1999, Jan 11, A1, A13.
87. Van Maaren P.J.M. Dutch druds in developing countries. Styx Publication, Northern Centre for Health Care, University of Groningen, 1994.
88. Чекалаева И.И. Фальсификация лекарственных средств – проблема решаемая // Новая аптека, 2001, 6, 48 –51.
89. Государственный контроль качества лекарственных средств: состояние и проблемы // Фармацевтический вестник, 1999, 3, 4.
90. Захарочкина Е.Р., Битерякова А.М. Рынок антагонистов кальция. Ремедиум, 1998, 11-12, 106-108.
91. Вуклова С. Биоэквивалентность и дженерики: Созданы друг для друга // Ремедиум, 1999, 30 – 32.
92. World Medical Declaration of Helsinki as amended in Hong. Kong. 1989.
93. World Medical Declaration of Helsinki as amended in Somerset. West, Republic of South Africa, 1996.