

Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора

*М. В. Журавлева^{1,2}, Б. К. Романов¹, Г. И. Городецкая^{1,2}, О. В. Муслимова¹,
В. С. Крысанова², Е. Ю. Демченкова^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. В России с 2010 г. развивается новая правовая база регулирования обращения лекарственных средств, внутреннего контроля качества и безопасности деятельности медицинских организаций, созданы алгоритмы репортирования о нежелательных реакциях с использованием автоматизированной информационной системы. Для гармонизации с международными подходами к выявлению нежелательных реакций с 1 апреля 2019 г. в национальной базе нежелательных реакций используется международный стандарт данных ICH E2B, что может способствовать увеличению объема репортирования в Упсальский центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. В работе освещены ключевые аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации, приведен анализ ее структуры, обозначены основные проблемы. Представлены методики выявления причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и лекарственным препаратом и оценки степени ее достоверности (опросники, алгоритмы и шкалы): как уже рекомендованные ВОЗ, так и новые модифицированные варианты. Отмечена целесообразность использования шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция—взаимодействие лекарственных средств» при анализе спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, причиной которых может являться взаимодействие препаратов. Представлен эффективный способ выявления и предупреждения нежелательных реакций — методика глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool). Поставлен вопрос о необходимости мотивации и обучения медицинского персонала корректному оформлению спонтанного сообщения, а также методикам выявления причинно-следственной связи между нежелательными реакциями и лекарственными препаратами. Предложены направления оптимизации работы системы фармаконадзора, в том числе внедрение методов активного надзора, более эффективного в отношении выявления и профилактики нежелательных реакций.

Ключевые слова: фармаконадзор; безопасность лекарственных средств; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; триггеры нежелательных реакций

Для цитирования: Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>

***Контактное лицо:** Журавлева Марина Владимировна; Zhuravleva@expmed.ru

Topical Issues of Drug Safety, Possibilities of Improving of Pharmacovigilance

*M. V. Zhuravleva^{1,2}, B. K. Romanov¹, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, O. V. Muslimova¹,
V. S. Krysanova², E. Yu. Demchenkova^{1,2}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Since 2010, Russia has been developing new drug legislation, internal quality control and safety of medical organizations, and has developed algorithms for submitting Individual Case Safety Reports (ICSR) using an automated information system. On April 1, 2019, Russia

launched an updated national database of ICSR, which uses the international ICH E2B data standard, which may increase the amount of reporting to the Uppsala monitoring center. This publication covers the key aspects of pharmacovigilance system development in the Russian Federation. The analysis of pharmacovigilance structure in the Russian Federation is carried out, its main problems are designated. Presents methods to identify causal relationships between adverse reaction and drug, evaluation of its degree of validity (questionnaires, algorithms, and scale), as already recommended by the WHO, and the new modified versions. The expediency of using a scale for determining the degree of reliability of a causal relationship «an undesirable reaction — drug interaction» when analyzing spontaneous reports of undesirable reactions that may be caused by drug interactions is noted. An effective method of detection and prevention of adverse reactions is presented — the Global Trigger Tool (GTT). The question of the need for motivation and training of medical personnel in the correct design of spontaneous messages, as well as methods of identifying the causal relationship between adverse reactions of drugs. The directions of optimization of pharmacovigilance system are proposed, including methods of more effective active surveillance in the identification and prevention of adverse reactions.

Key words: pharmacovigilance; drug safety; adverse reactions; individual case safety report; triggers to identify adverse reactions

For citation: Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–119. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>

*Corresponding author: Marina V. Zhuravleva; Zhuravleva@expmed.ru

Обращение лекарственных средств (ЛС) — это жизненный цикл лекарственных препаратов (ЛП) от их разработки до уничтожения¹. На всех этапах обращения ЛС осуществляется непрерывный контроль их безопасности (фармаконадзор) — выявление, прогнозирование и управление всеми потенциальными рисками, связанными с ЛС. Риск — это влияние неопределенности, выраженное в позитивном или негативном отклонении от ожидаемого результата. Неопределенность является состоянием, связанным с недостатком полноты или качества информации, понимания или знания о событии, его последствиях или вероятности. С 2016 г. контрольно-надзорная система России использует риск-ориентированный подход² к оценке безопасности ЛС. Этот подход хорошо проработан, он позволяет ранжировать риски, экономить ресурсы и уменьшать административную нагрузку.

В настоящее время в России зарегистрировано более 55 тысяч ЛС, созданных для улучшения качества оказываемой медицинской помощи. Ежегодно разработчики и производители ЛП регистрируют новые поколения ЛС. Прежде чем попасть в широкую клиническую практику, они проходят этапы доклинических и клинических исследований. В процессе изучения оценивается потенциал лекарственного действия, выявляются риски, в том числе нежелательные реакции (НР) ЛС. После выхода ЛП на фармацевтический

рынок, как правило, проводятся пострегистрационные исследования безопасности (ПРИБ), в ходе которых получают дополнительную информацию для уточнения режима дозирования, выявляют новые благоприятные и ранее незарегистрированные неблагоприятные эффекты. Так, спустя более 60 лет после трагедии с талидомидом и тщательного изучения его фармакодинамического действия, было определено новое показание к назначению его в качестве цитостатика для лечения множественной миеломы. В России зарегистрированы производные талидомида: помалидомид и леналидомид³.

Непредвиденные НР, не указанные в инструкциях по медицинскому применению, могут быть выявлены спустя длительный срок после выхода ЛС на рынок. Примером является запрет на применение препарата Эреспал® (МНН: фенспирид), который в течение многих лет назначался при заболеваниях ЛОР-органов и верхних дыхательных путей. Федеральной службой по надзору в сфере социального развития и здравоохранения (Росздравнадзор) в 2019 г. было принято решение об изъятии из обращения препарата с торговым наименованием Эреспал® «в связи с неблагоприятным соотношением «польза-риск» (Информационное письмо от 14.02.2019 № 02И-409/19) и «в связи с появлением новых данных, которые позволяют предполагать, что ЛС может вызывать нарушения сердечного ритма»⁴.

¹ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Постановление Правительства России от 17.08.2016 № 806 «О применении риск-ориентированного подхода при организации отдельных видов государственного контроля (надзора) и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

³ http://www.galen.ru/uploads/files/file/analiz_belkov/natsionalnye_rekomendatsii_mm.pdf

⁴ <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/2/14/1550157442.84349-1-387.pdf>

Есть также примеры обнаружения дополнительных благоприятных эффектов ЛС, полученных в ПРИБ. Однако далеко не всегда держатели регистрационных удостоверений (ДРУ) ЛС стремятся к проведению длительных многоцентровых постмаркетинговых исследований с включением большого количества испытуемых. В инструкциях по медицинскому применению часто можно найти упоминание о том, что исследования безопасности применения ЛП у детей не проводились, так как этически и организационно эти исследования обычно сложно осуществимы и затратны [1].

Мониторинг безопасности ЛП необходим из-за возможных нарушений при производстве, хранении, транспортировке, а также неэквивалентности воспроизведенных препаратов, наличия фальсификатов и других рисков. Существуют индивидуальные особенности пациентов, что делает выявление НР труднопредсказуемым. Часто развитие НР связано с проблемой полипрагмазии — необоснованного одновременного применения 5 и более ЛП, когда многократно возрастает риск НР вследствие межлекарственного взаимодействия. ЛП используются пациентами самостоятельно и назначаются врачами, поэтому часть НР связана с субъективным фактором. Некомплаентность (отсутствие приверженности к лечению) пациентов приводит к тому, что значимая часть рекомендаций врачей больными не выполняется [2]. Сюда же можно отнести нарушения в системе принятия решений врачами и в работе среднего медицинского персонала и других сотрудников медицинских организаций. Необходимость постоянного мониторинга эффективности и безопасности ЛП, таким образом, очевидна.

Цель работы — провести анализ системы фармаконадзора в Российской Федерации, выявить основные проблемы, предложить направления оптимизации работы системы фармаконадзора в России.

СТРУКТУРА И ПРАВОВАЯ БАЗА ФАРМАКОНАДЗОРА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Правовые, методологические и организационные основы безопасности обращения ЛП разрабатывались и внедрялись в нашей стране с 70-х годов XX века в процессе взаимодействия СССР и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Указом Президента Российской Федерации от 09.03.2004 № 314 «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти»

была образована Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, в 2007 г. был открыт Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) Российской Федерации, ныне — Управление экспертизы безопасности ЛС Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

В настоящее время в России 500 тысяч медицинских организаций работают с ЛС под контролем Росздравнадзора. Структура Росздравнадзора включает центральный аппарат, 78 территориальных органов Российской Федерации и три подведомственных Федеральных государственных бюджетных учреждения [3, 4].

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводит экспертизу ЛП российского и зарубежного производства. Экспертное заключение Центра является основанием для принятия Минздравом России решения об одобрении клинических исследований, регистрации и внесении изменений в регистрационные досье ЛП в России⁵.

В последнее десятилетие Россия активно участвует в международных проектах по гармонизации и совершенствованию сферы обращения ЛС. Важным результатом этого взаимодействия для стран — членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в 2016 г. стало принятие Правил надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practices, GVP) ЕАЭС⁶, гармонизированных с Правилами GVP Европейского союза.

Показателем эффективности работы системы, обеспечивающей безопасность ЛП, является количество и качество спонтанных сообщений (СС) о случаях НР при применении ЛС.

Спонтанное сообщение⁷ (извещение) — добровольная передача работником сферы здравоохранения или потребителем уполномоченному органу государства — члена Евразийского экономического союза, держателю регистрационного удостоверения ЛП или другой уполномоченной организации (в том числе ВОЗ, региональным центрам фармаконадзора, токсикологическим центрам) данных, которые содержат описание одной или нескольких НР у пациента, принимавшего один или несколько ЛП, и которые не были получены в ходе проведения клинического исследования или применения иного метода организованного сбора данных.

⁵ https://www.regmed.ru/content/page/SCEEMP_About_center

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

В качестве примера подобного СС можно привести сообщение о НР в виде повышения уровня глюкозы в крови у пациента, принимавшего симвастатин⁸ (в инструкции по медицинскому применению есть указание на редкие сообщения о повышении уровня HbA1c и гипергликемии, данные появились в пострегистрационный период).

Мерами стимулирования повышения объема и качества спонтанного репортирования являются публикации в прессе, обращения к специалистам системы здравоохранения и опросы, проводимые представителями ДРУ.

Например, беременные женщины, страдающие такими хроническими заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких или бронхиальная астма, обычно продолжают использовать назначенные ранее ингаляторы с β-адреномиметиками, чтобы избежать обострения болезни. Благодаря добровольным СС о НР на фоне лечения во время беременности, родов, а также о состоянии здоровья новорожденных, ДРУ получают материал об особенностях применения ЛП у этой категории больных, о наличии или отсутствии влияния на плод.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Результаты анализа российской федеральной базы данных спонтанных сообщений⁹ показали, что к 2014 г. количество спонтанных сообщений о случаях НР на ЛС в России достигло лишь минимального уровня, рекомендуемого ВОЗ для национальных систем фармаконадзора (151 СС на 1 млн россиян при норме не менее 100 сообщений на 1 млн населения страны). По данным Росздравнадзора, в 2014 г. было получено всего 21 642 СС¹⁰ при том, что население России составляло более 143 млн человек¹¹. Для сравнения: в США (по данным за 2012 г.) ежегодно регистрировалось до 2 млн серьезных НР. Ежегодное количество СС о НР постоянно возрастало с 2009 г. и к 2019 г. увеличилось до 30 000. Наибольшее количество СС было отправлено из Москвы. В 2016 г. количество СС о серьезных НР составляло 23% от общего количества извещений, в 2017 г. — 39%, в 2018 г. — 69% (19 463 из 28 116 НР являлись серьезными)

⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁹ Гармонизация информации о выявленных в России нежелательных побочных реакциях с результатами мониторинга безопасности лекарств, проводимого ВОЗ и другими международными организациями: отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук. Миронов А. Н., исполн.: Романов Б. К. и др. М.; 2013. 189 с. № ГР 01201275291. Инв. № DC 643 980.

¹⁰ <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2016/4/28/1461849076.10347-1-4927.pdf>

¹¹ www.statdata.ru/russia

¹² Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

[5]. Увеличение объема репортирования стало возможным благодаря изменениям правовой базы обращения ЛП (рис. 1) и совершенствованию структуры фармаконадзора (рис. 2).

Необходимо признать, что в нашей стране все еще существует проблема подачи СС о НР. К сожалению, не все представители медицинского сообщества владеют понятийным аппаратом в области фармаконадзора в полном объеме. Представленные ниже схожие на первый взгляд определения¹² имеют разную смысловую нагрузку.

Нежелательное явление (НЯ) — любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначался ЛП, независимо от причинно-следственной связи с его применением.

НЯ может представлять собой любое неблагоприятное и непреднамеренное изменение, симптом или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением ЛП вне зависимости от наличия или отсутствия взаимосвязи с применением ЛП.

Клинический пример: пациент с артериальной гипертензией принимает гипотиазид. После эпизодов злоупотребления алкоголем пациент госпитализирован с острым приступом подагры (время развития приступа подагры совпадает как с приемом гипотиазида, так и с приемом алкоголя; причина обострения подагры — не прием гипотиазида, а нарушение диеты).

Нежелательная реакция (НР) — НЯ, предполагающее наличие как минимум возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП.

НР могут возникать при применении ЛП в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или с ее нарушением либо в результате воздействия, связанного с родом занятий.

Клинический пример: прием гипотензивного ЛС без контроля уровня артериального давления с последующей гипотонией.

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР) — НР, характер, степень тяжести или исход которой не соответствует информации, содержащейся в действующей инструкции по медицинскому применению ЛП. При этом НР не ожидают, то есть речь идет о неизвестной реакции на препарат. Сведения о ННР в обязательном порядке представляются в регуляторные органы в срок

2006	• Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»
2008	• Письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 № 01И-752/08 «О предоставлении информации о побочных действиях или неэффективности лекарственных средств» (документ утратил силу в связи с изданием письма Росздравнадзора от 08.04.2019 № 01и-945/19)
2010	• Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» • Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»
2011	• Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2012	• Письмо Росздравнадзора от 16.01.2012 № 04И-11/12 «О Методических рекомендациях по осуществлению государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов» • Постановление Правительства России от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)» • Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 № 04И-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты» • Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»
2014	• Письмо Росздравнадзора от 12.11.2014 № 01И-1789/14 «О мониторинге безопасности лекарственных препаратов» • «Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» (заключено в г. Москве 23.12.2014), ратифицировано Федеральным законом от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза»
2016	• Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»
2017	• Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» • Письмо Росздравнадзора от 22.05.2017 № 01и-1202/17 «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов» • Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 01.12.2017 № 836 «Об организации деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов»

Рис. 1. Развитие правовой базы фармаконадзора России

Fig. 1. Development of the legal framework of pharmacovigilance of Russian Federation

не позднее 15 календарных дней с момента, когда о ней стало известно.

Серьезная нежелательная реакция (СНР) — любая НР вне зависимости от дозы, связанная с применением ЛП: приведшая к смерти; врожденным аномалиям или порокам развития; представляющая собой угрозу жизни; требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности. Сведения о СНР также в обязательном порядке представляются в регуляторные органы. О СНР, являющихся ННР, как и о случаях СНР с летальным исходом следует репортировать в срочном порядке (для ускорения выработки необходимых административных решений) — не позднее 7 календарных дней с момента, когда о них стало известно.

В медицинской литературе и в нормативных документах используется термин «побочное действие»,

обозначающий любой фармакодинамический эффект (первичная или вторичная фармакодинамика), не относящийся к основному терапевтическому действию (цель назначения ЛП), включая аллергические реакции. Если побочное действие наносит вред здоровью или снижает качество жизни, его обозначают как НР. Возможен и положительный побочный эффект¹³.

Врачи обязаны репортировать о случаях ННР и СНР, но на практике часто возникают сложности при разделении симптомов заболевания и НР. Типичным примером является проаритмогенное действие основных классов антиаритмических препаратов, которые могут вызвать летальный исход у пациентов с нарушением сердечного ритма в анамнезе.

При выявлении доказанной причинно-следственной связи между НЯ и применением ЛС врач

¹³ Там же.

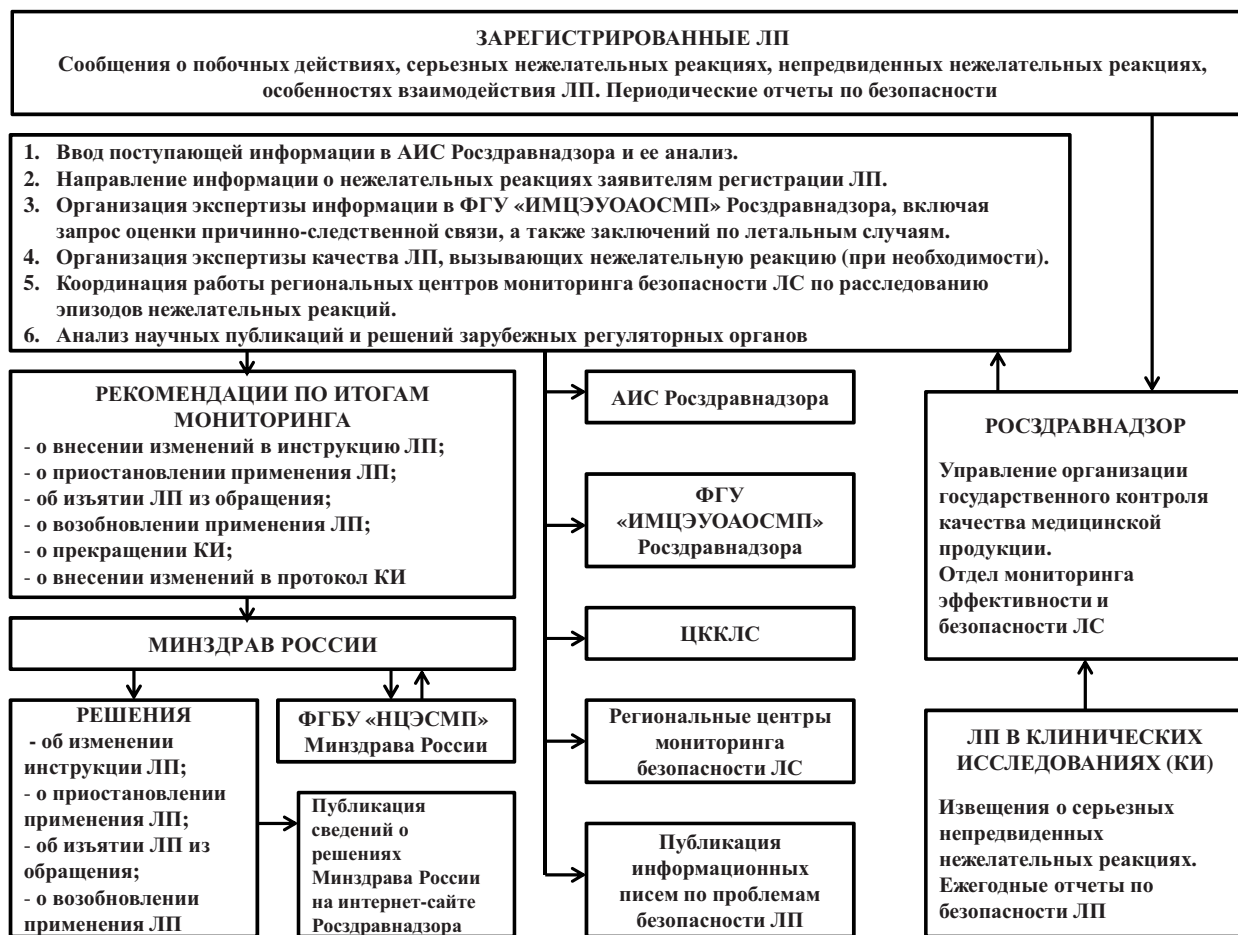


Рис. 2. Структура системы фармаконадзора в России¹⁴ [4]. ЛП — лекарственный препарат; КИ — клиническое исследование; ЛС — лекарственное средство; ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационный методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ЦККЛС — Центр контроля качества лекарственных средств

Fig. 2. Pharmacovigilance structure in Russian Federation¹⁴ [4]. ЛП — finished pharmaceutical product; КИ — clinical trial; ЛС — medicinal product; ФГУ «ИМЦЭУОАОСМП» Росздравнадзора — Federal State Budgetary Institution «Information Methodology Centre for Evaluation, Monitoring and Analysis of Medicinal Products Circulation» of the Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor); ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России — Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ЦККЛС — Centre for Quality Control of Medicinal Products

должен немедленно поставить в известность руководство своей медицинской организации.

Если в процессе лечения выявляются изменения в результатах исследований с помощью лабораторных (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи и т. д.) и/или инструментальных методов (электрокардиография, ультразвуковое исследование и т. д.), не сопровождающиеся какими-либо явными клиническими проявлениями, врач не всегда может быстро выявить причинно-следственную связь между НР и ЛП.

Для этого разработаны специальные методики, с которыми многие врачи не ознакомлены. Орга-

низация учебного процесса в вузах, программы переподготовки врачей направлены на обучение достижению терапевтических целей и не предполагают изучение путей выявления НР на ЛС; информацию об этом студент может получить только в процессе освоения дисциплины «Клиническая фармакология».

Неумение врача выявлять НР становится опасным, например, при лечении пожилого пациента с полиморбидностью — наличием нескольких заболеваний у одного пациента в данный момент времени. У такой категории больных могут существенно ухудшаться фармакокинетические пара-

¹⁴ Там же.

метры из-за снижения выделительной функции почек, изменения процессов метаболизма в печени. Усугубляет ситуацию и лекарственное взаимодействие, затрудняющее определение причинно-следственной связи между НР и проводимой терапией [6].

МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О СЛУЧАЯХ НР ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЛП КАК ОСНОВНОЙ ИНСТРУМЕНТ ФАРМАКОНАДЗОРА

Врачебная деятельность включает в себя постоянный мониторинг уровня ответа пациента на лечение. Поэтому выявление НЯ, возникших на фоне лечения, становится рутинной процедурой в работе врача.

На практике в ситуациях, при которых нет четкой причинно-следственной связи между НЯ, возникшим у пациента, с каким-либо конкретным ЛП, извещения в Росздравнадзор не подаются. Кроме того, врачи могут делать ошибки при заполнении бланка извещения и при его отправке.

Согласно нормативным требованиям, за несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут уголовную и административную ответственность. В связи с этим в медицинской организации должен быть назначен уполномоченный по фармаконадзору сотрудник, которому врачи обязаны сообщать о любом случае, когда возникает подозрение на НР или недостаточную терапевтическую эффективность препарата.

СС дает возможность проанализировать не только связь между назначением ЛП и развитием НР, но и оценить условия и сроки развития НР, принятые меры по ее купированию и исход случая. Также метод СС позволяет проводить статистический анализ распределения НР по производителям ЛП, формам выпуска, отследить определенную серию препарата в случае его ненадлежащего качества.

Ответственный за работу с НР в медицинской организации обязан действовать в соответствии с информационными письмами и методическими рекомендациями Росздравнадзора совместно со специалистами в области фармаконадзора организации (заместитель главного врача, клинический фармаколог) [5].

С 1 апреля 2019 г. в России начала работать обновленная национальная база НР, основанная на международном стандарте данных ICH E2B (R3), что может привести к увеличению количества СС, передаваемых из России в международные базы данных ВОЗ и ЕАЭС.

В автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора «Фармаконадзор» интегрирован подготовленный в 2018 г. перевод на русский язык международного регуляторного словаря в сфере обращения ЛП MedDra. АИС адаптирована для использования с мобильного телефона, что удобно для специалистов здравоохранения, пациентов и работников аптечных организаций [3].

СС должно направляться не позднее 15 календарных дней с того момента, как о НР стало известно ответственному в медицинской организации. Срочной отчетности подлежат сведения об СНР, представляющей угрозу для жизни и здоровья других пациентов (передача инфекций при применении препаратов крови, неэффективность ЛП при состояниях, создающих угрозу жизни) [5].

Для того чтобы облегчить процесс оценки степени достоверности причинно-следственной связи между НР и ЛП, разработаны специальные опросники, алгоритмы, шкалы.

Для оценки степени достоверности рекомендуется использовать классификацию и критерии, разработанные ВОЗ¹⁵. Согласно этой классификации, выделяют 6 степеней достоверности причинно-следственной связи (табл. 1), из которых только 3 первых степени (определенная, вероятная, возможная) относятся к высокой степени достоверности причинно-следственной связи и дают право на перевод НЯ в статус НР.

Врач вносит полученный результат в нужное поле извещения о НР, определяя степень достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР», как, например, «определенная».

На практике часто используется альтернативный метод оценки степени достоверности причинно-следственной связи между ЛП и НР — шкала Наранжо¹⁶ (табл. 2).

Для использования шкалы Наранжо специалисту нужно ответить на вопросы, а затем подсчитать сумму баллов с учетом знака «+» или «-».

Категории степени достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР» по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов:

- «определенная» — 9 и более баллов;
- «вероятная» — 5–8 баллов;

¹⁵ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. Утв. Росздравнадзором 12.01.2012.

¹⁶ Там же.

Таблица 1. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат—нежелательная реакция»¹⁷

Table 1. Classification of the degrees of validity of «drug—event causality»¹⁷

Степень достоверности причинно-следственной связи	Характеристика причинно-следственной связи
Определенная	Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема лекарственного препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления нежелательной реакции регрессируют после отмены препарата и возникают вновь при его повторном назначении
Вероятная	Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам; клинические проявления регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата
Возможная	Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарственного препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других препаратов и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену препарата неясная
Сомнительная	Клинические проявления нежелательной реакции, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарственного препарата; присутствуют другие факторы (прием других лекарственных средств, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
Условная	Клинические проявления нежелательной реакции, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к нежелательной реакции, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой нежелательной реакции нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива

Таблица 2. Шкала Наранжо для оценки причинно-следственной связи «лекарственный препарат—нежелательная реакция»¹⁸

Table 2. The Naranjo causality scale¹⁸

№	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой нежелательной реакции?	+1	0	0
2.	Нежелательная реакция возникла после приема подозреваемого лекарственного препарата?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления нежелательной реакции) после прекращения приема лекарственного препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли нежелательная реакция после повторного введения лекарственного препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарственного препарата), которые могли вызвать нежелательную реакцию?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарственное средство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли нежелательная реакция более тяжелой после увеличения дозы лекарственного препарата и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарственное средство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли нежелательная реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение нежелательной реакции после назначения плацебо?	-1	+1	0

¹⁷ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

¹⁸ Методические рекомендации по осуществлению Управлениями Росздравнадзора мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. Утв. Росздравнадзором 16.01.2012.

- «возможная» — 1–4 балла;
- «сомнительная» — 0 и менее баллов.

Вследствие разнообразия симптомов НР могут возникнуть трудности с применением шкалы Наранжо. В связи с этим допускается применение других методов определения степени достоверности¹⁹.

Алгоритмы определения степени достоверности причинно-следственной связи «ЛП—НР» совершенствуются. В 2018 г., например, была создана шкала MONARCSi (M^Odi^fi^ed NARanjo Causality Scale for ICSRs, модифицированная оценочная шкала Наранжо для валидации индивидуального сообщения о НР). Создатели исключили некоторые вопросы из шкалы Наранжо и добавили новые, также изменилась система оценки в баллах (от 0 до 4), что привело к повышению чувствительности и специфичности данного теста [7].

В 2013 г. были опубликованы результаты научной работы по созданию «Шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР—взаимодействие ЛС», улучшенной версии шкалы John R. Horn и Philip D. Hansten (2007) [6, 8].

Использование шкалы определения степени достоверности причинно-следственной связи «НР—взаимодействие ЛС» можно считать целесообразным при анализе СС о НР, причиной которых может являться взаимодействие ЛП [6].

АКТИВНЫЙ НАДЗОР

Помимо анализа СС, выявление и профилактику НР осуществляют методом активного надзора путем изучения медицинской документации (карта стационарного больного, амбулаторная карта и др.), регулярного опроса пациента для выявления НР на фоне проводимого лечения.

Это трудоемкий процесс, требующий времени и кадровых ресурсов, но и наиболее результативный.

С целью оптимизации работы по выявлению НР создаются специальные автоматизированные методики.

Наиболее эффективной системой по выявлению и предупреждению НР признана методика глобальной оценки триггеров (Global Trigger Tool, GTT). Она разрабатывается с 2003 г. в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement, IHI) на основании работ D. Classen (1992 г.) и 37 других специфичных триггерных методик (изучались НР в отделении интенсивной терапии, перинатальном отделении и др.)²⁰.

Метод GTT представляет собой относительно простой и недорогой подход к выявлению тригге-

ров НР с последующей формальной оценкой характера и тяжести вреда, принесенного здоровью пациента. Метод позволяет выявлять осложнения при лечении, ретроспективно анализируя информацию случайной выборки карт стационарного больного законченных случаев лечения в стационаре. Чувствительность метода GTT для выявления пациентов, у которых возникли одно или несколько нежелательных событий, составляет 94,9%, а специфичность для выявления пациентов, у которых не были зафиксированы НР, составляет 100%. По некоторым данным, метод GTT повышает выявляемость НР более чем в 80 раз по сравнению с добровольным направлением СС о НР²¹.

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

В России с 2010 г. развивается современная правовая база для регулирования обращения ЛП, внутреннего контроля качества и безопасности деятельности медицинской организации, созданы алгоритмы репортирования о НР с использованием АИС Росздравнадзора, что должно привести к повышению эффективности контроля безопасности ЛС.

В Москве функционирует более 300 медицинских учреждений Департамента здравоохранения (без учета ведомственных и частных медицинских центров). Таким образом, в столичном регионе происходит интенсивный оборот ЛП, проходят клинические исследования и внедряются новые ЛП. Это требует интенсификации и совершенствования работы по контролю за безопасностью фармакотерапии.

Процесс выявления и предотвращения НР должен стать неотъемлемой частью работы медицинского сообщества и осуществляться на регулярной основе. Для этого необходимо непрерывно проводить занятия (циклы лекций и практических занятий) в медицинских организациях. Это позволит осуществлять:

- информирование медицинского персонала о важности выявления НР и репортирования в контролирующие структуры;

- предупреждение сотрудников медицинских организаций о персональной ответственности (вплоть до уголовной) за сокрытие информации об обнаружении НР и несвоевременное репортирование о НР;

- информирование медицинского персонала о видах НР, сведения о которых необходимо передавать в контролирующие органы, и о сроках репортирования;

¹⁹ Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы)». Утв. Росздравнадзором 02.10.2008.

²⁰ Сычев ДА. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2016.

²¹ Там же.

- ознакомление с методиками выявления причинно-следственной связи между НР и ЛП;
- обучение правилам оформления бланка СС о НР.

Уполномоченный государственный орган по фармаконадзору осуществляет постоянную помощь медицинским организациям по ознакомлению медицинского персонала с алгоритмом передачи СС в соответствующие структуры согласно стандартным операционным процедурам (СОПам) медицинских организаций.

Научно-исследовательские учреждения г. Москвы и других регионов должны активно участвовать в исследованиях, направленных на улучшение работы по выявлению НР, профилактику НР, внедрение мониторинга НР, основанных на современных методиках, в том числе методике ГТТ в связи с ее доказанной высокой эффективностью.

Для оптимизации работы фармаконадзора необходимо уделять особое внимание различным формам обучения врачей, в том числе врачей — клинических фармакологов.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного анализа показано, что оценка безопасности ЛП является актуальной проблемой медицины на современном этапе,

что требует улучшения работы системы фармаконадзора в Российской Федерации.

2. С целью оптимизации системы фармаконадзора необходимо регулярно проводить обучающие занятия (циклы лекций и практических занятий) в медицинских организациях с привлечением специалистов из профильных научно-исследовательских институтов.

3. Необходимо внедрять новые методы активного надзора и мониторинга по выявлению и предупреждению НР (в том числе методику, основанную на глобальной оценке триггеров, с учетом ее доказанной высокой эффективности).

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Завидова СС, Намазова-Баранова ЛС, Тополянская СВ. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(1):6–14. [Zavidova S, Namazova-Baranova L, Topolyanskaya S. Clinical trials of drugs in pediatrics: problems and achievements. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2010;7(1):6–14 (In Russ.)]
2. Конради АО, Полуничева ЕВ. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. *Артериальная гипертензия*. 2004;10(3):137–43. [Konradi AO, Polunicheva YV. Inadequate compliance in the treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2004;10(3):137–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2004-10-3-137-143>
3. Мурашко МА. Росздравнадзор сегодня. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):9–19. [Murashko MA. Rosdravnadzor today. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):9–19 (In Russ.)]
4. Крупнова ИВ, Старостина ИС. Актуальные вопросы профилактики нарушений в сфере обращения лекарственных средств. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):40–9. [Krupnova IV, Starostina IS. Topical issues of the preventative control in the area of circulation of medicines. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):40–9 (In Russ.)]
5. Глаголев СВ, Горелов КВ, Чижова ДА. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–7. [Glagolev SV, Gorelov KV, Chizhova DA. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):72–7 (In Russ.)]
6. Казаков АС. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная реакция — взаимодействие лекарственных средств». *Российский медицинский журнал*. 2013;(5):38–43. [Kazakov AS. The determination of confidence of cause-and-effect relation «untoward reaction — medicinal agents» interaction. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2013;(5):38–43 (In Russ.)]
7. Comfort S, Dorrell D, Meireis S, Fine J. Modified NARAnjo causality scale for ICSRs (MONARCSi): A decision support tool for safety scientists. *Drug Saf*. 2018;41(11):1073–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>
8. Horn JR, Hansten PD. How to assess drug interaction case reports. *Pharmacy Times*. 2006;72(8):26.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Журавлева Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор. *Marina V. Zhuravleva*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент. *Boris K. Romanov*, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>

Городецкая Галина Ивановна. *Galina I. Gorodetskaya*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>

Крысанова Вера Сергеевна. *Vera S. Krysanova*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0547-2088>

Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>

Статья поступила 01.07.2019

После доработки 12.08.2019

Принята к печати 19.08.2019

Article was received 01 July 2019

Revised 12 August 2019

Accepted for publication 19 August 2019