

## Как контролируется безопасность лекарственных препаратов в настоящее время?

Грандиозным достижениям фармакотерапии по-прежнему сопутствуют неблагоприятные реакции (НР) на лекарственные препараты, которые остаются распространенной, часто предупреждаемой причиной заболеваний, потери трудоспособности и смерти. Причем в ряде стран НР на лекарственные препараты входят в десятку ведущих причин смертности. Помимо опасности, свойственной самому препарату, отдельные больные могут проявлять особую и непредсказуемо высокую чувствительность к определенным лекарствам. В 50-е годы прошлого века обратили внимание на рождение детей с необъяснимым избытком физических деформаций, в том числе с укорочением или отсутствием конечностей, ушей, глаз и, или отсутствием внутренних органов. Показатель смертности новорожденных достигал 40%. Причем наблюдались строгие географические границы этой неожиданной и необъяснимой эпидемии. В Западной Германии- тысячи детей , а в Восточной Германии- ни одного. В Канаде- более 150,но в США- никого. В Великобритании –более 400 случаев, в Австралии – 46 случаев. Начались поиски причины этого пугающего феномена. Педиатр из Гамбурга Widukind Lenz, обнаружил, что 41 из 46 матерей, родивших подобных детей , принимали препарат талидомид в ранние сроки беременности. Эти данные были представлены на конференции в Дюсельдорфе 18 ноября 1961г и через четыре дня опубликованы .16 декабря 1961 г William Griffith McBride, акушер-гинеколог из Сиднея ,опубликовал в журнале Lancet письмо с похожими подозрениями. Эти два независимых сообщения из разных стран принудили производителей отозвать препарат с рынков Европы и Великобритании и спустя 8 месяцев эпидемия внезапно прекратилась. В дальнейшем выяснилось, что талидомид был синтезирован немецкой косметической фирмой Chemie-Grünenthal, модифицированной в фармацевтическую и представленным на рынке как безрецептурное легкое седативное средство для детей и взрослых. Объявленный безопасным и нетоксичным, в период послевоенных фатальных передозировок барбитуратами и наркотиками, он с 1956 г захватил 40% рынка седативных препаратов. Однако вскоре становится очевидным, что принимавшие талидомид, сталкивались с опасной НР – нейропатией кистей и стоп, вызывавшей стойкую потерю трудоспособности. Фирма Chemie-Grünenthal энергично отвергала сообщения об этой НР, тем не менее органы здравоохранения Германии перевели продажу талидомида с безрецептурной на рецептурную, что привело к резкому падению прибыли. Тогда фирма Chemie-Grünenthal нашла новый рынок сбыта - беременные женщины с утренней тошнотой и с 1957 г талидомид успешно начали применять не только в Германии, но и в

других странах как препарат от утренней тошноты. В течение длительного периода поствоенного аскетизма правительство Великобритании обложило налогом алкоголь, что снизило доходы его производителей. Поэтому гигант производства шотландского виски Distillers Co., решила расширить ассортимент выпускаемой продукции за счет лекарственных препаратов, в частности седативных и купила право на продажу талидомида в Британском содружестве наций наивно предполагая, что фирма Chemie-Grünenthal провела все необходимые тесты. Таким образом немецкая косметическая фирма и производитель шотландского виски, мотивированные повышением прибыли, вложили капитал в фармацевтическую отрасль не имея никакого опыта. Последствия оказались ужасными и четыре года спустя, в 1961 г, мир узнал о талидомидовой трагедии. В ряде стран резко увеличилась частота фокомелии (греч. phoke тюлень ; melos часть тела, конечность ) , прежде редкой врожденной аномалии развития в виде отсутствия или значительного недоразвития проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и (или) кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу. Эпидемиологические исследования установили, что причиной явилось влияние на плод во время беременности талидомида, а мировая общественность наконец осознала, что своевременно собранные международные данные позволили бы раньше заметить эту серьезную НР. Оказалось, что от 6000 до 12000 детей родились с серьезными врожденными пороками развития в результате применения талидомида их матерями в период беременности . Поэтому в 1962 г Всемирная ассамблея здравоохранения обратилась к Генеральному директору Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с просьбой изучить пути создания безопасных лекарственных препаратов, включая быстрое обеспечение передачи новой информации о серьезных НР на лекарственные препараты в национальные органы здравоохранения. 18-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1965 г специально рассмотрела проблему непрерывного процесса наблюдения и регистрации НР на лекарственные препараты.. К 1968 г десять стран(Австралия, Канада, Чехословакия, Германия, Нидерланды, Ирландия, Новая Зеландия, Швеция, Великобритания и США) с сотрудничающими национальными центрами мониторинга лекарственных препаратов, приняли участие в пилотном исследовательском проекте международного мониторинга лекарственных препаратов под эгидой ВОЗ. Следствием явилось развитие нового направления клинической фармакологии, носящее в англо-язычной медицинской литературе название «pharmacovigilance», т.е. фармакологическая бдительность, которой считают научную и практическую деятельность связанную с выявлением, оценкой, пониманием и предупреждением НР на лекарственные препараты или любых других проблем

,обусловленных лекарственными препаратами. Необходимость фармакологической бдительности как для деятельности практикующего врача, научного сообщества, так и для фармацевтической отрасли промышленности, обоснована тем, что НР на лекарственные препараты продолжают оставаться значительными факторами смертности и заболеваемости. Поэтому к фармакологической бдительности следует относиться как к науке и искусству сбора, наблюдения, изучения и оценки данных об эффектах лекарственных препаратов с целью выявления новой информации о НР и предупреждении вреда больным . Эти данные поступают главным образом в виде добровольных сообщений работников здравоохранения после появления лекарственного препарата на рынке. Позже были установлены вероятности возникновения НР, разделенные на :

- Распространенные или частые: от 1 на 100(1%) до 1 на 10 (10%);
- Нераспространенные или нечастые: от 1 на 1000 до 1 на 100(1%);
- Редкие: от 1 на 10000(0,01%) до 1 на 1000(0,1%)

Очевидно поэтому в настоящее время в инструкциях по при применению , вкладываемую в каждую аптечную упаковку лекарственного препарата ,как правило указывается частота возможных НР. По описанию ВОЗ неблагоприятная реакция (НР) на лекарственный препарат это вредный и непреднамеренный ответ на лекарственный препарат, наблюдающийся в дозах обычно применяемых для профилактики, диагностики или лечения болезни или изменения физиологической функции). Логично было бы в инструкции по применению лекарственного препарата, поскольку она является основным законодательным документом, регламентирующим его применение, указывать также частоту отсутствия лечебного эффекта. К сожалению такая информация, чрезвычайно важная как для практикующих врачей, так и для здравоохранения, почему-то отсутствует до настоящего времени .Очевидно это обусловлено абсолютной убежденностью , что в аптечной сети не бывает лекарственных препаратов без лечебного эффекта. Таким образом, ВОЗ с 1968 г проводит программу международного мониторинга лекарственных препаратов, Россия была официально принята в эту программу три десятилетия спустя, в 1997 г

Согласно всеобъемлющим принципам последнего обновления рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению ревматоидного артрита (РА) синтетическими и биологическими базисными противовоспалительными препаратами

(БПВП), опубликованными в 2016 г. А. Целью лечения больных РА является хороший медицинский уход, основой которого является согласие, достигнутое между больным и ревматологом. В. Решение о лечении принимается с учетом активности болезни и таких факторов, как прогрессирование структурных повреждений, сопутствующие болезни и проблема безопасности. С. Ревматологи – специалисты, которые должны лечить больных РА. D. РА обременен большими индивидуальными, медикаментозными и социальными затратами, каждая из которых обсуждается с лечащим ревматологом.

Однако ни в одном из разделов цитируемых рекомендаций нет никаких указаний на возможное количество лекарственных препаратов (ЛП), назначаемых больным РА лечащими ревматологами. Поэтому у больных часто возникает вопрос много или мало лекарственных препаратов им назначено. В детском юмористическом рассказе «Как лечить удава», который написал Остер Г.Б., дано простое объяснение: «Значит, «много» от «мало» никак не отличить? — спросил слонёнок. — Да нет, — сказал попугай, — отличить можно. — Как? — Очень просто. Мало — это когда всё съел и ещё хочется. А много — это когда уже больше не хочется». В приказе Минздрава России от 02.11.2012 N 575н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "клиническая фармакология" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.12.2012 N 26215) указано, что полипрагмазия - одновременное назначение больному пяти и более наименований лекарственных препаратов или свыше десяти наименований при курсовом лечении. Проведенное нами исследование показало, что в целом, с учетом сопутствующих болезней, менее 5 ЛП получали только 18%, а 5 и более препаратов – 82% больных. Т.е. полипрагмазия наблюдалась у большинства больных РА, а полипрагмазия (поли- + греч. pragma действие) в медицине — одновременное (нередко необоснованное) назначение множества ЛП. Взаимосвязь между полипрагмазией и нарастанием числа неблагоприятных реакций (НР) уже давно доказана, что позволяет считать полипрагмазию фактором риска развития НР и напомнить крылатую цитату создателя клинической фармакологии в России академика АМН СССР Бориса Евгеньевича Вотчала: «Поменьше лекарств, только то, что необходимо больному».

Основным и общепризнанным методом выявления и регистрации НР во всем мире считается метод спонтанных сообщений. Его преимуществами являются простота и быстрота предоставления информации, дешевизна и возможности реализации мониторинга безопасности лекарственных средств на территории всей Российской Федерации. Однако активность заполнения таких сообщений остается очень низкой.

Спонтанные сообщения о НР остаются одним из наиболее универсальных методов фармакологического надзора, имеющим очень важные преимущества по сравнению с другими методами, поскольку с одной стороны охватывает не только всю популяцию, но все применяемые ЛП в течение их «комерческой жизни», а с другой стороны обеспечивает наибольший объем информации с относительно низкими затратами. В прошлом, на ранних этапах наблюдения и контроля (мониторирования) НР на ЛП, только врачам и стоматологам разрешалось представлять сообщения о НР для баз данных здравоохранения [10]. С 1995 г и производителям лекарственных препаратов во всем мире было дано поручение сообщать о НР. Позже всем работникам здравоохранения и даже больным разрешили сообщать о НР на ЛП в расчете, что это увеличит их объем и улучшит качество. Система спонтанных сообщений не лишена недостатков, наиболее важный из которых – недосообщения. Недосообщения уменьшают чувствительность метода, поскольку недооценивается частота и как следствие, вред возникших НР. Это существенно замедляет определение и идентификацию проблем безопасности ЛП и затрудняет работу органов здравоохранения. При увеличении доступной информации о НР на ЛП от потребителей возможно снижение недосообщений и идентификация новых рисков. Частыми причинами недосообщений, создающими серьезные препятствия фармакологическому надзору, являются: благодушие, т.е. мнение, что очень серьезные НР на ЛП уже описаны; неуверенность в себе, поскольку бытует убеждение, что почти невозможно установить действительно ли применяемый ЛП связан с развитием определенной НР; робость, т.е. предположение, что сообщать о НР следует только в том случае, если имеется абсолютная уверенность в ее связи с конкретным ЛП; равнодушие, т.е. убеждение, что тот единственный случай НР, который может заметить отдельный врач, не обогатит медицинские знания в целом; заблуждение, т.е. мнение, что обязательно следует сообщать только о серьезных или неожиданных НР на ЛП. Отсутствие времени для заполнения формы сообщения также относится к факторам, обуславливающим недосообщения. Накапливаются данные, показывающие важность и распространенность недосообщений о лекарственных НР. Так пятилетнее исследование, фокусирующееся на серьезных или потенциально фатальных НР на ЛП, выявило 86% недосообщений]. В специальном обзоре, охватившем 37 исследований, показано, что средний показатель недосообщений составил 94%.

Возможность широкой общественности напрямую предоставлять органам здравоохранения так называемые сообщения потребителей, является альтернативным способом увеличить число сообщений о НР на ЛП. Иногда их называют прямыми

сообщениями больных. Преимущество применения термина «сообщение потребителей» заключается в разъяснении, что он указывает на прямое сообщение от пострадавших и что это действительно исходный материал потребителя. В этом плане спонтанные сообщения больных могут быть существенным дополнением, позволяющим улучшить фармакологический надзор. Длительное время было мало данных о роли спонтанных сообщений больных и их влиянии на фармакологический надзор. У экспертов возникало много противоречивых мнений относительно полезности и эффективности внесения сообщений больных о НР на ЛП в рекомендации и протоколы по фармакологическому надзору. Некоторые исследователи полагали, что сообщения больных о НР вредны для осуществления фармакологического надзора, в то же время другие авторы полностью поддерживали это начинание и соглашались, что прямое сообщение больных о НР на ЛП необходимо для улучшения фармакологического надзора, поскольку больные, как непосредственные потребители ЛП, на собственном опыте узнают о НР. Еще не так давно лишь единичные страны признавали важным для деятельности фармакологического надзора представленные больными сообщения о НР на ЛП. В единичных исследованиях показано, что прямые сообщения больных были сопоставимы с сообщениями работников здравоохранения и спонтанные сообщения больных о серьезных НР оказались полезными для своевременного определения опасности применения ЛП. Свои сообщения больные представляли с такой детализацией, которая просто невозможна в сообщениях медицинских работников. Больные описывая НР на ЛП, часто отличались от работников здравоохранения в понимании риска, связанного с применением ЛП. Среди работников здравоохранения, антикоагулянты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рассматриваются как наиболее опасные ЛП вызывающие НР, в то время как больные не считают НПВП наиболее опасными и полагают что аспирин наименее опасен.

Новый Европейский закон о фармакологическом надзоре (Директива 2010/84/EU), вступивший в силу в конце 2012 г, обосновал важность прямого сообщения потребителей о НР на ЛП. Этим законом на первое место выдвинута рекомендация предпринять все соответствующие меры для стимулирования больных к сообщению в национальные органы здравоохранения о подозреваемых НР на ЛП. Таким образом, Европейский закон учредил новую деятельность фармаконадзора и предложил изменения, которые должны повысить безопасность ЛП в Европе. Фармаконадзор, основанный ранее на спонтанных сообщениях работников здравоохранения, теперь дополнительно учитывает спонтанные сообщения больных. Законодательная деятельность Европейского медицинского агентства

(ЕМА) должна быть улучшена в результате стандартизации электронных форм сообщения о подозреваемых НР на ЛП как для работников здравоохранения, так и для больных. Эффект прямых заявлений (сообщения из «первых рук») был отмечен на международной медицинской конференции по сообщениям потребителей в 2000 г., где подчеркивалось, что партнерское участие больных приведет к расширению базы знаний о безопасности ЛП и позволит раньше выявлять НР. Вклад больных Европейского Союза в общее число сообщений еще относительно невелик в процентном отношении, однако увеличивается число стран одобряющих такие сообщения, разрабатываются рекомендации для систем сообщения больных. В ряде исследований показана возможная польза сообщений больных для выявления сигналов о НР. Сигналом считается сообщенная информация о возможной причинной связи между ЛП и НР, ранее неизвестной или недостаточно подтвержденной документами. Процент сообщений больных в публикациях разных стран колеблется от 7 до 15% от общего числа сообщений. Однако этот вид прямых сообщений еще вызывает некоторое беспокойство, поскольку с одной стороны отсутствует возможность медицинского подтверждения, что препятствует анализу причинно-следственной связи между ЛП и НР, с другой стороны на сообщения потребителей могут влиять средства массовой информации, способствуя их большей, по сравнению с медицинскими работниками, селективности, что также затрудняет проведение анализа, и наконец, что они могут вызвать «помехи» и как следствие ухудшение системы надзора. Тем не менее, в течение более 15 предшествовавших лет накапливались данные о том, что сообщения больных о симптоматических НР на ЛП возможны и информативны. Недавно опубликованы результаты достойной похвалы работы, в которой описан статус сообщений больных о НР на ЛП в разных странах на пяти континентах[38]. Это исследование продемонстрировало важную роль таких сообщений больных и их вклад в обнаружение сигналов, существенно дополняющих сообщения работников здравоохранения. Таким образом, польза информативности вклада больных в мониторинг безопасности ЛП в настоящее время установлена и заслуживает доверия. Причем в соответствии с порядком осуществления фармаконадзора, утвержденному приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15 февраля 2017 года № 1071 рекомендуется заполнять: «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата». Осуществлять это должны, согласно части 3, статьи 64 «Фармаконадзор», главы 13. «Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ)»: «**Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном**

**уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать** в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах», а «за несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации». Согласно Российскому законодательству **субъекты обращения лекарственных средств – это врачи, фармацевтические работники, больные, производители .**