

# О правилах без исключений, или Что такое лечение без опасности?

**С**егодня все участники терапевтического процесса – и врач, и пациент, и производитель – прекрасно понимают, что современная фармакология временно переживает этап отсутствия великих открытий и грандиозных успехов, новаторских разработок оригинальных лекарственных молекул и появления принципиально новых медико-биологических закономерностей, достойных увекочевения, и движется по пути усовершенствования уже существующих классов и отдельных препаратов, повышения профиля безопасности, оптимизации технологии производства. Конечными точками этого процесса является создание лекарственного средства, имеющего преимущества в отношении эффективности и безопасности по сравнению с препаратами-предшественниками и аналогами.

О современных проблемах контроля за эффективностью и безопасностью лекарственных средств при их медицинском применении корреспонденту «Медицної газети «Здоров'я України» рассказал консультант Управления пост-регистрационного надзора ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, заведующий отделом клинической фармакологии лаборатории функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Павлович Викторов.

– В декабре 2009 года в г. Киеве состоялась II Научно-практическая конференция с международным участием «Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения», в ходе которой рассматривались вопросы организации и осуществления надзора за безопасностью лекарственных средств. Какие основные проблемы обсуждались в рамках мероприятия?

– В ходе конференции ее участники и организаторы пришли к единодушному мнению о том, что система фармаконадзора в Украине как новое направление в деятельности фармацевтического сектора состоялась. Сегодня с уверенностью можно утверждать, что начавшаяся 15 лет назад практически с нуля работа по ее созданию увенчалась успехом – украинская система фармаконадзора функционирует на всех уровнях здравоохранения, имеет активные и профессиональные региональные представительства, соответствует критериям Европейского Союза (ЕС) и требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ее деятельность официально одобрена представителями этих организаций и считается наиболее эффективной на постсоветском пространстве; к работе привлекаются различные специалисты и органы. Только на протяжении минувшего года украинские специалисты участвовали в международных научных форумах и обменивались опытом с сотрудниками фармаконадзора России, Армении, Азербайджана, а также ряда зарубежных и отечественных фармацевтических компаний.

Темой активного обсуждения в рамках мероприятия стал контроль за безопасностью лекарственных препаратов не только в медико-биологическом и социальном аспектах, но и в экономическом (увеличение расходов, связанных с госпитализацией, профилактикой и лечением побочных реакций (ПР) и их последствий, со стороны пациента, страховой компании или государства).

Подчеркивалось также, что проведение изучения безопасности нового или

генерического препарата до регистрации имеет ряд особенностей: исследование проводят у небольшой популяции пациентов; кроме того, происходит жесткий отбор участников – включаются так называемые идеальные больные, не имеющие сопутствующей патологии, поэтому частота ПР в таких исследованиях и в реальной практике у пациентов с полиморбидностью может отличаться. В настоящее время благодаря действующей с 1996 г. системе спонтанных сообщений в банке данных Государственного фармакологического центра МЗ Украины содержится уже 40 тыс. сообщений о различных зарегистрированных в Украине ПР, однако для более объективной характеристики ПР при медицинском применении лекарственных средств (ЛС) в Украине необходимо принятие надлежащих мер и проведение мониторингования – второй ступени фармакологического надзора. 24.07.2009 г. был подписан приказ МЗ Украины № 531 «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности и эффективности лекарственных средств в стационарах учреждений здравоохранения». Его выполнение позволит достичь более высокого уровня контроля безопасности препаратов при их медицинском применении.

Участники конференции обсуждали не только успехи и достижения (как, например, издание руководства по фармаконадзору «Безопасность лекарств» и подготовка к публикации IX тома Европейских директив), но и проблемы, требующие решения. Среди последних можно назвать, в частности, пока еще недостаточное количество лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), активно участвующих в осуществлении фармаконадзора, и относительно низкую активность компаний-производителей в изучении профиля безопасности препаратов после выведения их на рынок Украины. Для сравнения: в США 93-95% информации относительно безопасности ЛС поступает в FDA от производителей; в свою очередь, организация выполняет методическую, организационную, контролирующую и аудиторскую функции.

В Украине тенденция к проведению исследований компаниями-производителями появилась только в последние годы.

– **Какие основные принципы функционирования действующей в Украине системы фармаконадзора?**

– Правовое поле системы фармаконадзора – все законодательные документы (в том числе Приказ МЗ Украины от 27.12.2006 г. № 898 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора за побочными реакциями лекарственных

средств, разрешенных для медицинского применения») – полностью соответствуют нормативам ЕС. Форма «Сообщение о побочных реакциях лекарственных средств» (137/О), содержащая данные о спонтанных ПР, – это карта ВОЗ, дополненная всего двумя пунктами, такими как влияние экологических особенностей региона и последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Контроль за пострегистрационным применением ЛС в лечебном учреждении возложен на главного врача либо его заместителя по лечебной работе; со стороны главных управлений здравоохранения задействованы главные специалисты по специальности «Терапия».

В форме государственной отчетности «069-здоров», которая подается всеми ЛПУ в МЗ Украины 1 раз в год, указываются и ПР, возникшие при применении ЛС.

Наряду с активностью каждого врача планомерное и четкое функционирование этой административной (императивной) вертикали является залогом успешной и результативной работы системы фармаконадзора.

– **Как регистрируются и классифицируются ПР, возникающие при приеме различных ЛС? Проводится ли изучение профиля безопасности препаратов после выведения их на фармацевтический рынок?**

– Для регистрации ПР существует специальная форма 137/О («Сообщение о побочных реакциях лекарственных средств»), которая подается либо в электронном виде, либо факсом в региональное подразделение (существуют во всех областях Украины). После проверки, изучения и систематизации информация поступает в банк данных. Поскольку с 2001 г. Украина является участником Международной программы мониторинга нежелательных побочных реакций ВОЗ и каждый месяц предоставляет информацию о 40 наиболее серьезных ПР в штаб-квартиру Центра мониторинга в г. Уппсала (Швеция) для дальнейшего более детального анализа с учетом мировых данных, при ее оценке в нашей стране используются коды и классификация ВОЗ. Согласно этой классификации выделяют 4 класса ПР:

А – дозозависимые (имеют линейную зависимость с дозой и связаны с фармакодинамикой ЛС);

В – дозозависимые (например, аллергические);

С – дистанционные, или реакции во времени (аллергические, реакции на генетическом уровне);

Д – реакции канцеро- и тератогенеза.

Отечественными учеными предложена комбинированная классификация



А.П. Викторов

ПР, основанная на патогенетических механизмах, включающая около 10 групп (фармакодинамические, фармакокинетические, иммунобиологические, синдром отмены и др.).

По типу ПР делятся на серьезные и несерьезные, ожидаемые (все возможные ПР, которые указаны в инструкции по медицинскому применению) и непредвиденные. Это разделение имеет и юридическую подоплеку: развитие ожидаемой ПР не может быть причиной для судебного иска против врача.

Возникновение ожидаемых ПР желательно предотвратить, исходя из 4 главных принципов ВОЗ, сформулированных в 1980 г.: ЛС должно быть эффективным, безопасным, доступным по цене, приемлемым для пациента и оптимальным по соотношению польза/риск. Это соотношение – основной вектор для врача при выборе препарата и фундамент рациональной фармакотерапии.

На сегодняшний день в Украине проведено около 30 исследований, посвященных изучению профиля безопасности, среди которых хочется отметить масштабные (с участием 12 тыс. пациентов в каждом) изучения профиля безопасности отечественного рентген-контрастного препарата, нескольких сердечно-сосудистых средств, ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и др. Наблюдается активизация деятельности фармацевтических компаний в этом сложном для них направлении, однако для оптимизации ситуации необходимо объединить и скоординировать усилия всех участников процесса.

– **Какие группы ЛС являются наиболее опасными в отношении риска развития ПР?**

– К сожалению, абсолютно безопасных препаратов сегодня не существует.

Первое место по частоте развития ПР как в Украине, так и во всем мире стабильно занимают антибактериальные препараты системного действия. Также в первой пятерке в нашей стране находятся средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, кардиологические препараты, НПВП, кровезамениители и инфузионные растворы, препараты, воздействующие на пищеварительный тракт. Безусловно, на частоту регистрации ПР при применении ЛС влияют не только свойства препарата, но и особенности организма пациента, структура заболеваемости в стране и отдельных регионах, частота назначений



ЛС. В общей структуре системных ПР лидирующая позиция принадлежит аллергическим реакциям (50-60%).

Главное, на что следует обращать внимание при выборе препарата наряду с другими многочисленными факторами, – клинико-фармакологические характеристики и содержание инструкции по медицинскому применению.

**– Безопасны ли широко доступные население НПВП? Какие нежелательные явления наиболее часто регистрируются при приеме препаратов этой группы?**

– НПВП – одни из наиболее широко применяемых ЛС; по данным статистики, каждый 3-й человек в мире как минимум один раз в год принимает препараты этого класса.

Условно НПВП можно разделить на классические анальгетики и антипиретики (принимаются в среднем 4-5 дней) и противоревматические средства (назначаются на длительный срок, иногда пожизненно). С учетом цели и длительности применения требования к безопасности этих ЛС несколько отличаются. Тем не менее в отношении НПВП не может быть двусмысленных мнений: прием этих ЛС сопровождается высоким риском развития ПР. Специфическими для всего класса препаратов являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы (ССС) и центральной нервной системы, гепато-, нефро- и гематотоксичность, а также аллергические реакции. У разных представителей этой группы ЛС доминируют различные системные нарушения.

**– Не секрет, что при наличии болевого синдрома пациенты часто приобретают ЛС по совету знакомых или под влиянием телевизионной рекламы и занимаются самолечением. Одним из наиболее популярных и доступных в нашей стране препаратов, «средством от всех болезней», по мнению многих граждан, является метамизол натрия (Анальгин) и его комбинации со спазмолитиками и другими НПВП. Какими последствиями чревато бесконтрольное применение этих препаратов с позиции безопасности?**

– В 80-х годах XX века специалистами ВОЗ было сделано заявление, в котором говорилось о поддержке самолечения и вместе с тем подчеркивалось, что речь идет об ответственном самолечении. К сожалению, учитывая зачастую безответственное отношение к собственному здоровью и особенности менталитета украинцев, а также неудовлетворительное проведение санитарно-просветительской работы в стране, культуру отношения населения к приему ЛС можно оценить как крайне низкую. Проведя параллель с известным высказыванием одного римского историка, саркастически заметившего, что «подданные империи полагают, что они разбираются в двух важных вопросах: как управлять империей и как лечить», можно сказать: убеждение многих наших соотечественников в собственной компетенции в отрасли медицины – явное заблуждение, поскольку многие не осведомлены о свойствах даже, казалось бы, хорошо знакомых и часто используемых препаратов. Одним из таких ЛС, применение которого может спровоцировать развитие серьезных ПР, является метамизол натрия (Анальгин). Этот эффективный

анальгетик-антипиретик, способный купировать интенсивный болевой синдром различного генеза, при длительном и бесконтрольном применении может вызывать развитие серьезных ПР – как свойственных всему классу НПВП, так и гематологических нарушений (агранулоцитоза). При применении комбинированных препаратов, содержащих метамизол и спазмолитик, существует опасность «маскировки» истинной причины патологического состояния, например, при абдоминальных болях или подобных симптомах, локализованных в малом тазу.

**– Доказаны ли преимущества применения комбинированных препаратов с точки зрения эффективности и безопасности по сравнению с монотерапией метамизола?**

– Препараты, содержащие в составе метамизол и спазмолитик, нередко применяются людьми пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией или другими патологическими процессами, сопровождающимися спазмом гладкой мускулатуры. Однако доказательных данных о преимуществах комбинированных препаратов в настоящее время нет. Задача врача-клинициста в таком случае – использовать препарат как средство скорой помощи при нерегулярном приеме такими пациентами назначенных врачом базисных препаратов и доступно объяснить это пациенту.

**– Известно, что универсального подхода к терапии болевого синдрома нет. Какие факторы должен учитывать врач при выборе ЛС? В каких случаях следует назначать препараты метамизола и когда этого можно избежать?**

– Метамизол входит в состав литической смеси, применяющейся как средство интенсивной терапии при гипертермии у детей первого года жизни, и эффективно купирует болевой синдром. Однако применять метамизол необходимо только при положительном соотношении риск/польза в случае гипертермии, интенсивной боли, не купирующейся другими препаратами; при болевых синдромах, обусловленных функциональными нарушениями, предпочтение следует отдать более безопасным ЛС.

**– Оправдано ли введение ограничений на применение препаратов метамизола?**

– В Украине запрещено назначение метамизола детям до 12 лет и беременным, лимитирована длительность его применения. Запрет или ограничения на распространение метамизола существуют почти в 40 странах мира; на родине препарата – в Германии – он является рецептурным, а количество таблеток в конвалюте уменьшено с 10 до 6.

Однако необходимо не введение жесткого запрета на применение безрецептурных препаратов, в том числе и метамизола, а постепенное снижение их ассортимента с параллельным проведением санитарно-просветительской работы и последующим возможным снятием ограничений.

Кроме того, сейчас у нас в стране осуществляется подготовка клинических провизоров, которые должны заниматься фармацевтической опекой пациентов и консультировать покупателей в аптечных учреждениях, что позволит предотвратить типичные ошибки.

**– Существует ли безопасная альтернатива препаратам НПВП при наличии болевых синдромов, в частности абдоминальной боли, обусловленной функциональными нарушениями? Какие ЛС этой группы можно назначать группам риска (беременным, детям, людям пожилого возраста)?**

– Абдоминальная боль – симптом, который может сопровождать множество транзиторных и функциональных нарушений. Чаще всего причиной абдоминальной боли является спазм гладкой мускулатуры пищевода, желудка, кишечника, желчевыводящих путей; в этом случае использовать НПВП нецелесообразно, золотым стандартом является назначение спазмолитиков, в частности дротаверина (Но-шпа®, sanofi-aventis). Препарат Но-шпа® имеет обширный спектр применения (желудочно-кишечные заболевания и заболевания периферических сосудов, урологическая и гинекологическая патология), обладает мягким прямым миотропным действием при цереброваскулярных заболеваниях и АГ. Несомненным преимуществом препарата является профиль безопасности: он разрешен к применению у детей старше 1 года, у пациентов пожилого возраста и беременных, тогда как практически все НПВП имеют жесткие ограничения к использованию в разные триместры беременности, а у детей разрешены к применению как анальгетики-антипиретики только с 12 лет (за исключением ибупрофена).

**– Проводились ли исследования эффективности и безопасности препарата Но-шпа® в украинской популяции?**

– В ежедневной практике спазмолитики, в частности Но-шпа®, нашли трехстороннее применение:

- являются средствами симптоматического лечения, позволяющими наряду с этиотропной терапией купировать боль и предупредить осложнения в случае заболеваний, спазм при которых является сопутствующим симптомом, а не причиной (язва, колит, спастический бронхит, холецистит, нефролитиаз);

- как средства этиотропной терапии, если причиной патологического состояния является спазм (желудочно-кишечный спазм, периферический облитерирующий эндартериит, стенокардия, дисменорея);

- как вспомогательное средство при подготовке к диагностическим процедурам и оперативным вмешательствам (катетеризация мочеоточника, рентгенография желудка, кишечника, желчного пузыря, бронхо- и эзофагоскопия).

Отечественных данных для проведения глубокого анализа в соответствии с данными доказательной медицины пока недостаточно, но украинскими учеными проведено несколько исследований эффективности и безопасности препарата Но-шпа®, в которых были убедительно продемонстрированы хорошие результаты. По данным И.С. Скрыпник и И.С. Маслова (2008), применение препаратов Но-шпа® и Но-шпа® форте у пациентов с заболеваниями желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК) и поджелудочной железы (получены данные о преимуществах дротаверина по сравнению с папаверином), синдромом раздраженного кишечника (СРК), спастическими состояниями мочевого пузыря (нефролитиазом, пиелитом,

циститом) и гинекологической патологией (дисменореей, аднекситом, тоническими сокращениями матки, угрозой преждевременного прерывания беременности, гестационным пиелитом) сопровождалось высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

В исследовании, проведенном Т.Г. Романенко и соавт. (2009), было продемонстрировано, что комплексная терапия с применением препарата Но-шпа® форте, гормонов, витаминов и седативных средств у пациенток с привычным невынашиванием позволяет предотвратить у них репродуктивные потери.

Целью исследования под руководством одного из ведущих украинских гастроэнтерологов, профессора О.Я. Бабака (2002) было изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Но-шпа® форте у больных с дисфункцией желчевыводящих путей, обусловленной повышением тонуса их сфинктеров. Доказано, что препарат оказывал спазмолитическое влияние на сфинктер Одди, улучшал отток желчи в ДПК, снижал давление во внутри- и внепеченочных желчных протоках; при этом его переносимость была оценена как «отличная» (73% пациентов) и «хорошая» (27%).

Темой исследования И.И. Дегтяревой и соавт. (2003) стало лечение пациентов с СРК, сопровождающимся повышенным газообразованием и абдоминальным болевым синдромом при наличии соматоформных расстройств. Комплексная терапия (диета, витаминный комплекс, антидепрессант, Но-шпа® форте) эффективно уменьшала выраженность клинических проявлений заболевания, способствовала достижению ремиссии и характеризовалась хорошей переносимостью.

**– Идеальный спазмолитик. Какими свойствами он должен обладать?**

– Экспертами ВОЗ пока сформулированы «идеализированные» требования к относительно небольшому числу препаратов (например, к НПВП, антибиотикам и антикоагулянтам). По моему мнению, «идеальный спазмолитик» должен соответствовать таким основным критериям: иметь относительно короткий период полувыведения, максимально избирательно воздействовать на гладкую мускулатуру отдельных органов, оказывать длительный спазмолитический эффект, обладать минимумом ПР. Подобным требованиям на сегодняшний день отвечает препарат Но-шпа®.

По результатам клинических исследований, проведенных в России (Ю.Б. Белоусов и соавт., 2004), препарат Но-шпа® отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью. Частота ПР (гипотония, головокружение, тошнота и тахикардия) не превышала 3%.

За 40-летний период существования препарата в разных странах проведено более 37 клинических и фармакоэпидемиологических исследований препарата Но-шпа® более чем у 12 тыс. больных, в которых убедительно доказана высокая эффективность и безопасность этого ЛС. За все время применения препарата Но-шпа® более чем в 20 странах мира не было зарегистрировано ни одного случая серьезных ПР.

Подготовила **Ольга Радучич**

