

А.П.Викторов, д.м.н., профессор, ГП «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев



А.П. Викторов

Изучение профиля безопасности лекарственного средства при его медицинском применении: цель, задачи, методы, перспективы

Продолжение. Начало в № 22

Официальные клинические исследования, которые проводятся с участием ограниченного количества пациентов (до 300, если частота ПР не превышает соотношение 1:200, или до 500, если ПР встречается с частотой 1:100; ВОЗ, 1995), в большинстве случаев позволяют изучить только часто возникающие ПР. К исследованиям ПБ производителем могут привлекаться как крупные клинические центры, так и обычные лечебно-профилактические учреждения, начиная с уровня центральных районных больниц.

Опыт изучения ПБ ЛС при их медицинском применении накапливается в Украине с 2004 г. в крупных клинических центрах гг. Киева, Харькова, Днепропетровска, Львова, Луганска, Донецка, Симферополя, Ивано-Франковска, а также в лечебно-профилактических учреждениях Черкасской, Луганской, Киевской, Харьковской и Днепропетровской областей (Р.Ф. Айязтулов и соавт., 2007; О.П. Викторов і співавт., 2007; А.П. Викторов і соавт., 2008; Ю.М. Сіренко і співавт., 2010). За эти годы ПБ целого ряда ЛС при медицинском применении был изучен в реальных условиях учреждений здравоохранения почти у 36 тыс. пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые исследования ПБ ЛС в Украине

Год	Исследуемый ЛС	Производитель	Количество пациентов
2004	Нифуроксазид	«Польфа», Польша	300
2004	Фуцис	«Кусум Хелскер», Индия	300
2005	Валидол	ОАО «Фармак», Украина	800
2005	Триомбрат	ОАО «Фармак», Украина	2343
2005	Вормил	«Мири Хелскере», Великобритания	100
2005	Фаниган	«Кусум Хелскер», Индия	100
2005	Полмик	«Кусум Хелскер», Индия	300
2005	Серта	«Нью Лайф Фармасьютикалз», Индия	100
2005	Фуразолидон	«Монфарм», Украина	300
2005	Фуразолидон	«Гальчфарм», Украина	300
2005	Фуразолидон	«Луганский ХФЗ», Украина	300
2006	Нимид	«Кусум Хелскер», Индия	100
2006	Реопирин	«Рихтер Гедвон», Венгрия	3000
2006	Денебол	«Мири Хелскере», Великобритания	1573
2006-2007	Рофика	«Микро Лабс Лимитед», Индия	729
2006-2007	Берлитион	«Берлин-Хеми Менарини Групп», Италия – Германия	980
2006-2007	Кетанов	«Ранбакси», Индия	650
2006-2007	Ридазин	«Аль-Хикма Фармасьютикалз», Иордания	300
2007	Румалон	«Брынцалов А», Российская Федерация	300
2008-2009	Фламидез	«Синмедик», Индия	950
2009	Биспролол, амлодипин, эналаприл, фармадипин (исследование МЕКАТ)	ОАО «Фармак», Украина	10 158

Таблица 2. Заключение FDA (07.04.2005) и EMA (17.02.2005) о выборе пациентов для назначения ингибиторов ЦОГ-2

Показатель	FDA	EMA
Выбор пациентов для назначения селективных ингибиторов ЦОГ-2	Высокий риск желудочно-кишечных кровотечений, непереносимость или неэффективность неселективных НПВП в анамнезе	
Дозирование	Минимальные эффективные дозы	
Длительность непрерывного применения	Минимально возможный курс	
Противопоказания к применению	Оценить пользу/риск для конкретного пациента. Увеличение кардиоваскулярного риска	Пациентам с ИБС или инфарктом. С осторожностью пациентам с АГ, гиперлипидемией, сахарным диабетом

Так, например, результаты исследований ПБ препаратов фуразолидона (таблетки по 0,05 г) в Украине позволили внести следующие изменения в инструкцию для медицинского применения:

- исключены показания для детей в возрасте до 8 лет;
- исключены такие показания для применения, как бактериальная дизентерия, диарея, инфицированные раны, вызванные кишечной палочкой;
- включены в показания шигеллез, энтериты, вызванные протеом, энтерококками, стафилококками;
- четко обозначен способ применения препарата (принимать внутрь после еды, запивая большим количеством жидкости – 100-200 мл).

Другим примером действенности изучения ПБ стала ситуация, возникшая в начале нынешнего века и связанная с представителем нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) рофекоксибом. На протяжении 2004-2005 гг. международные организации, национальные службы здравоохранения, специалисты разного профиля дискутировали о применении этого препарата в медицинской практике. К 2005 г. были приняты решения, которые определили не только дальнейшую судьбу рофекоксиба, но и других селективных и высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (табл. 2).

Многое следует еще совершенствовать, но имеющийся опыт создает прочные стартовые условия для активного внедрения методов изучения ПБ для пострегистрационного мониторинга ПР ЛС, разрешенных для медицинского применения в Украине, что предусмотрено регламентом МЗ Украины уже не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях. Для этого необходимо освоить методы фармакоэпидемиологических (ФЭИ), а также фармакоэкономических исследований. Последние существенно дополняют наши знания относительно эффективности и безопасности ЛС при их медицинском применении. В отличие от клинических исследований они позволяют оценить действие ЛС в больших гетерогенных группах пациентов на протяжении длительного времени.

Полномасштабные ФЭИ проводятся после разрешения ЛС к широкому применению, включают от 3 до 10 и более тыс. больных и позволяют выявить неожиданные ПР. Как правило, ФЭИ охватывают несколько лечебно-профилактических учреждений, в которых изучается весь контингент пациентов, получающих назначенный препарат, с целью выяснения частоты возникновения ПР. ФЭИ позволяют оценить вероятность того, что данный фармакологический эффект связан с наблюдавшейся ПР. Для ФЭИ характерны следующие общие особенности (А.П. Викторов, 2009).

- Дизайн чрезвычайно разнообразен:
 - исследование может быть проведено в виде описания отдельного клинического случая;
 - в виде испытания, охватывающего большие группы пациентов и предусматривающего длительное наблюдение за ними.
- ФЭИ являются неэкспериментальными.
- По характеру информации могут быть:
 - описательными;
 - аналитическими.
- По соотношению времени исследования явлений к моменту их развития:
 - проспективными;
 - ретроспективными;
 - одномоментными.

Практическое применение ФЭИ заключается в том, что в них заинтересованы различные стороны: производители и потребители ЛС (население, заказчик (здравоохранение), непосредственно врачи), органы государственной власти, страховые компании. Кроме того, результаты ФЭИ могут влиять на политику применения ЛС как в пределах конкретного лечебно-профилактического учреждения и местных органов здравоохранения, так и всего государства (ограничение или запрещение одних ЛС и активное применение других), т. е. вносить свой вклад в развитие формулярной системы, разработку

образовательных программ, направленных на повышение качества лечения. ФЭИ предоставляют возможность получить дополнительную информацию о ПР ЛС, оценить перспективы режимов и стандартов фармакотерапии, определять новые показания к назначению ЛС, а также выявить потенциальных потребителей ЛС. Не вызывает сомнений, что данные о ПР ЛС необходимы каждому врачу в повседневной практике для обоснованного решения о выборе и назначении, оценке риска применяемого ЛС у конкретного пациента, поэтому максимальные исчерпывающие сведения об эффективности и безопасности препарата должны стать существенным подспорьем врача в осуществлении рациональной фармакотерапии. И наконец, ФЭИ обеспечивают реальную базу для проведения фармакоэкономических исследований, роль которых в формировании механизмов страховой медицины в условиях отечественного здравоохранения является весьма существенной.

Следует подчеркнуть, что начало XXI века ознаменовалось появлением новых чрезвычайно перспективных методов изучения ПБ ЛС при их медицинском применении, в основу которых положены достижения и постоянно расширяющиеся возможности фармакогенетики. Есть все основания полагать, что прогресс в данной области медико-биологических знаний уже к концу нынешнего столетия приведет к революционным изменениям во многих направлениях фундаментальной и клинической медицины, в т. ч. и в решении проблем рациональной фармакотерапии.

! Одной из важнейших слагающих управления рисками могут стать постоянно пополняющиеся знания в области фармакогенетики человека. Появился термин «фармакогенетический профиль заболевания» и соответствующее ему фармакогенетическое тестирование.

Сегодня только наследственных синдромов, при которых может измениться фармакологический эффект, описано свыше 2,5 тыс. Например, с полиморфизмом (так называемым малым полиморфизмом), ассоциируемым с функцией β_1 - и β_2 -адренорецепторов, связывается тяжесть течения ХСН. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм β_1 -адренорецепторов может определить ответ организма при назначении β -адреноблокаторов (биспролола, метопролола, карведилола). Так, в исследованиях, проведенных в Швеции в 2000 г., у пациентов с дилатационной кардиомиопатией было установлено наличие Gly в 49-м положении β_1 -адренорецепторов, которое обеспечивает долговременную кардиопротекцию; и у пациентов с генотипом Ser-49-Ser для достижения терапевтического эффекта атенолола необходимо назначение препарата в более высоких дозах. Для отдельных полиморфизмов установлена межэтническая вариативность.

Применение фармакогенетических методов исследований предоставляет возможность создания фармакогенетического паспорта пациента (в Европе это уже возможно при выборе нейрореплетиков и антидепрессантов), т. е. обеспечивает условия для утверждения принципов персонализированной фармакотерапии.

Освоение и внедрение методов фармакогенетики как нового научного и технологического подхода к изучению безопасности ЛС при их медицинском применении позволит идентифицировать значительную часть как факторов риска, так и самих рисков со стороны пациента и научиться управлять этими процессами, реализуя принципы рациональной фармакотерапии.

Вынося на страницы медицинского издания размышления о дальнейшем совершенствовании контроля за безопасностью ЛС при их медицинском применении в Украине путем внедрения методов изучения ПБ, хочется верить, что, как и другие технологии фармаконадзора, они займут прочное место в решении задач, связанных с современной рациональной фармакотерапией.

Список литературы находится в редакции.