

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

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



А.П.Викторов

Контроль за безопасностью лекарственных средств (ЛС) при их медицинском применении является одной из ведущих задач современного здравоохранения. Одновременно это и важная составляющая рациональной фармакотерапии как необходимого условия реализации задач доказательной медицины, направленных на обеспечение высокого качества жизни пациентов.

За последние 50 лет международным медицинским сообществом накоплен значительный опыт осуществления разносторонней деятельности, обозначаемой понятием «фармакологический надзор». Фармаконадзор – научно-практическая деятельность, которая касается выявления, оценки, понимания и предупреждения побочных реакций (ПР) или других проблем, относящихся к медицине (ВОЗ, 2004). Объектами изучения при фармаконадзоре являются пациент и возникающие у него в связи с применением ЛС разнообразные нежелательные ПР, отрицательно влияющие на качество жизни индивида, а также связанные с этим медицинские и социальные мероприятия. Последнее ставит ПР и безопасность ЛС в целом, их медико-биологические и социальные последствия в центр публичных интересов. В соответствии с определениями, содержащимися в «Правилах надзора за лекарственными препаратами в Европейском Союзе. Директивы по фармаконадзору за лекарственными препаратами для человека», принятыми в Украине (А.П. Викторов и соавт., 2007), под ПР понимают непреднамеренную и вредную для организма реакцию на ЛС, которая наблюдается у человека при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболевания либо для восстановления, коррекции или модификации фармакологической функции. Это означает как минимум возможность наличия причинно-следственной связи между ЛС и ПР. Кроме того, как следует из данного документа, ПР также включают неблагоприятные клинические последствия, связанные с применением ЛС, которые выходят за рамки содержания краткого описания

характеристики ЛС или других условий, установленных для реализации и применения ЛС, включая дозы, превышающие рекомендуемые, передозирование или злоупотребление.

Следует отметить, что, создавая систему фармаконадзора с 1996 г. (в бывшем СССР подобной структуры не существовало), Украина к началу нынешнего столетия гармонизировала свое правовое поле в отношении контроля за эффективностью и безопасностью ЛС (при их медицинском применении) с рекомендациями ВОЗ, требованиями ЕС, продолжая и в настоящее время совершенствовать это направление. Последнее получило одобрительную оценку проводившимся в 2008 г. Европейским бюро ВОЗ аудитом деятельности Государственного фармакологического центра (ГФЦ) МЗ Украины, в частности его подразделения – Управления пострегистрационного мониторинга лекарственных средств.

Создана и постоянно пополняется отечественная база данных о зарегистрированных ПР при их медицинском применении в различных регионах Украины (рис.).

По данным ГФЦ МЗ Украины, по состоянию на 1.04.2010 г. в Украине номенклатура (по торговым названиям) разрешенных для медицинского применения ЛС составляла 13 905 наименований. С 1996 г. в Центр поступило свыше 50 тыс. спонтанных сообщений о подозреваемых ПР, из них причинно-следственная связь была установлена в 73,6% случаев (34,7% всей номенклатуры ЛС, в среднем 8,1 сообщения о ПР на каждый препарат).

Следует отметить, что Украина не является исключением в системе регистрации ПР. Число сообщений только о серьезных ПР, выявленных в мировой

медицинской практике, согласно данным Международного центра по мониторингу нежелательных побочных реакций ВОЗ (г. Упсала, Швеция), приближается к 4 млн. В связи с этим пострегистрационный контроль ПР приобретает особое значение – его реализация в полном объеме по современным требованиям является жизненной необходимостью как международного сообщества, так и национальных служб здравоохранения.

! Как указывается в директивах ЕС, целью постлицензионного исследования безопасности – фармакоэпидемиологического или клинического испытания, проводимого в соответствии с условиями торговой лицензии (регистрационного свидетельства в Украине), – является идентификация или количественная оценка рисков в отношении безопасности лицензированного ЛС.

В нашей стране эволюция системы фармаконадзора последовательно проходит все этапы становления в соответствии с накопленным международным опытом.

- I уровень – система спонтанных сообщений (охватывает только 5% всех ПР; ВОЗ, 2004) освоена в Украине к 2002 г.

- II уровень – интенсивный мониторинг ЛС на базе клиник проводится в Украине с 2009 г. (приказ МЗ Украины № 531 от 24.07.09 г. «Про затвердження Порядку моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарних закладах охорони здоров'я»). На ЛС, которые используются преимущественно в амбулаторной практике, действие этого документа не распространяется.

- III уровень – изучение профиля безопасности (ПБ) препарата (в случаях, когда соотношение ожидаемых серьезных ПР к объемам продаж препарата достигает 1:1000, а несерьезных ожидаемых – 1:100 (ВОЗ, 1995; А.П. Викторов и соавт., 2007). Первый опыт осуществления в Украине относится к 2004 г.

С учетом вышеизложенного огромное практическое значение имеет классификация ПР. В настоящее время наиболее приемлемым ее вариантом является классификация ПР по механизму действия, предложенная ВОЗ в 1995 г.

С точки зрения механизмов развития, т. е. патогенеза ПР, наибольший интерес представляет классификация, в создании которой принимали участие несколько поколений отечественных и зарубежных ученых (И.С. Чекман, 1980; В.Ф. Давыдов, 1980; Н.Н. Каркищенко, 1996; Ю.Б. Белоусов и соавт., 1997; Б.Г. Катцунг, 1998; В.Г. Кукес, 1999):

- Побочные (нежелательные) реакции, обусловленные:
 - механизмом действия ЛС;
 - особенностями фармакокинетики ЛС;
 - особенностями фармакодинамики ЛС;

- физико-химическими свойствами ЛС;
- индивидуальной чувствительностью организма;
- взаимодействием с другими ЛС, пищей.

- Токсические эффекты (обратимые и необратимые), обусловленные:
 - абсолютной передозировкой ЛС;
 - введением высокой дозы;
 - кумуляцией;
 - относительной передозировкой ЛС;
 - замедлением биотрансформации (метаболизма, инактивации);
 - замедлением выведения ЛС или его активных метаболитов;
 - отдаленными токсикологическими эффектами (тератогенным, канцерогенным).

- Аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов.
- Лекарственная устойчивость (толерантность к химиотерапевтическим, психотропным средствам, анальгетикам, нитратам, слабительным средствам, и др.)

- Суперинфекция и дисбактериозы.
- Медикаментозная зависимость, пристрастие (психическая, физическая, вегетативная наркомания, токсикомания).

- Синдром отмены (наблюдается после отмены некоторых длительно применяемых ЛС).
- Идиосинкразия (реакции, связанные с ферментопатиями).
- Парадоксальные эффекты ЛС.

Как известно, основой рациональной фармакотерапии является умение врача определить соотношение польза/риск при выборе того или иного ЛС для назначения пациенту, т. е. способность оценить положительный терапевтический эффект ЛС в отношении любых рисков, связанных с количеством, безопасностью и эффективностью ЛС в плане здоровья пациента и общества (ст. 1, 15 Директивы 2001/83 ЕС). Как гласит ст. 1/28 Директивы 2001/83/ЕС, риски, связанные с применением ЛС, включают любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью ЛС относительно здоровья пациента или общества в целом, а также любые риски неблагоприятного влияния на окружающую среду.

В последние годы получила развитие концепция обоснованного управления рисками, подразумевающая комплекс действий по фармаконадзору, цель которых – идентификация, характеристик, предотвращение или минимизация рисков, связанных с применением ЛС, включая оценку эффективности таких действий (ст. 34 Постановления ЕС № 1901/2006). Данное направление требует дальнейшего осмысления для обоснования определенных организационных и методических условий с целью оптимального внедрения в Украине.

Считаем уместным остановиться еще на одном важном вопросе – факторах риска, способствующих возникновению

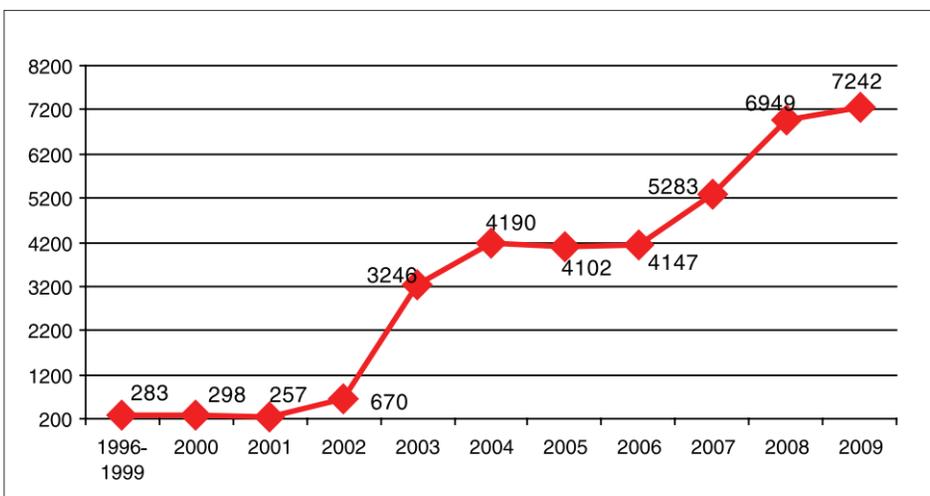


Рис. Динамика сообщений о ПР (ГФЦ МЗ Украины, 1996-2009)

ПР либо усугубляющих клинические проявления и последствия таковых. Выделяют важный выявленный риск, важный потенциальный риск и отсутствие важной информации.

В настоящее время различают несколько групп факторов риска возникновения ПР (А.П. Викторов и соавт., 2007):

1. Социальные факторы.
 - 1.1. Изменения в сроках и программах исследований фармакологической активности и испытаний безопасности ЛС.
 - 1.2. Одновременное выведение на рынок ЛС и их активный маркетинг во многих странах мира.
 - 1.3. Реклама ЛС, самолечение безрецептурными ЛС, фетишизация ЛС и «мифотворчество» среди врачей и населения.
 - 1.4. Полипрагмазия.
 - 1.5. Отсутствие достоверной информации о ПР ЛС и надлежащего информационного обмена.
 - 1.6. Широкое распространение применения биологически активных добавок и генерических препаратов.
 - 1.7. Ошибки врачей и медицинского персонала.
 - 1.8. Возрастающее активное использование фармакотерапии как метода лечения.
2. Особенности исходного состояния организма (физиологические и патофизиологические).
 - 2.1. Генетические особенности (полиморфизм ацетилтрансферазы, бутирилхолинэстеразы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).
 - 2.2. Возраст.
 - 2.3. Пол.
 - 2.4. Масса тела.
 - 2.5. Беременность.
 - 2.6. Заболевания (в т. ч. перенесенные и хронические патологические состояния).
- 2.6.1. Болезни печени.

2.6.2. Застойная сердечная недостаточность.

2.6.3. Почечная недостаточность.

2.7. Влияние биологических ритмов. В течение суток изменяются активность всасывания ЛС в тонком кишечнике; рН желудочного сока и мочи; активность ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества, в частности цитохрома Р450; интенсивность почечного и печеночного кровотока; чувствительность рецепторов.

3. Влияние факторов окружающей среды.

3.1. Физические факторы.

3.2. Химические факторы.

На основании анализа данных о ПР регуляторными органами и национальными службами здравоохранения ВОЗ определяется такой интегральный показатель, как частота развития ПР (ВОЗ, 2004):

– >10% – очень частые, требующие обязательного изучения профиля безопасности ЛС.

– 1-10% – частые, требующие разъяснения о необходимости изучения профиля безопасности ЛС (в большинстве случаев добросовестные производители проводят такое исследование).

– 0,1-1% – нечастые.

– 0,01-0,1% – редкие.

– <0,01% – очень редкие.

Чтобы провести максимально объективную оценку риска ЛС, необходимо сопоставить количество зарегистрированных ПР с реализованным количеством препарата (таблеток, ампул и др.) за определенный период. В соответствии с директивами ЕС, рекомендациями ВОЗ, законодательными актами большинства стран мира изучение ПБ ЛС при его медицинском применении является важнейшим направлением деятельности производителя ЛС, связанной с оценкой

эффективности и безопасности лекарств.

На основании требований ЕС (В.Т. Чумак и соавт., 2010) производитель ЛС обязан продолжать проведение оценки безопасности ЛС в пострегистрационный период и обеспечить гарантии того, что по запросу регуляторных уполномоченных органов будет предоставляться дополнительная информация, необходимая для оценки критерия польза/риск при применении ЛС, в частности сведения об объемах продаж и назначений соответствующего ЛС; сообщать компетентным регуляторным органам какую-либо другую информацию, касающуюся оценки пользы/риска при применении ЛС, включая результаты исследований безопасности, проведенных после получения торговой лицензии (регистрации).

ПБ ЛС – это совокупность показателей, являющихся результатом фармакоэпидемиологического исследования или клинического испытания, позволяющих сделать выводы относительно дальнейшего пребывания ЛС на фармацевтическом рынке.

Целью изучения ПБ является идентификация или выявление количества рисков по отношению к безопасности зарегистрированного ЛС. Методы исследования ПБ – фармакоэпидемиологические или клинические исследования, которые проводятся производителем/владельцем регистрационного свидетельства (или его уполномоченным представителем) в пострегистрационном периоде.

Клинико-фармакологические исследования проводятся в рамках зарегистрированных показаний к медицинскому применению ЛС, т. е. в условиях реального применения ЛС в медицинской практике (госпитальной или амбулаторной), однократно в период действия регистрационного свидетельства

или при перерегистрации по согласованию с регуляторным органом.

По согласованию с регуляторным органом изучение ПБ проводится в следующих случаях:

- при возникновении серьезной ПР ЛС, следствием применения которого стала смерть, инвалидность пациента или аномалии развития плода;
 - при выявлении неожиданной ПР ЛС (в случае установления причинно-следственной связи между клиническими проявлениями ПР и клинико-фармакологическими свойствами подозреваемого ЛС);
 - при увеличении количества регистрируемых ожидаемых ПР ЛС (в случае установления причинно-следственной связи между клиническими проявлениями ПР и клинико-фармакологическими свойствами подозреваемого ЛС), а именно: при серьезных ожидаемых ПР – >1:1000; при несерьезных ожидаемых ПР – >1:100; при несерьезных ожидаемых ПР – >1:10 (ВОЗ, 1995; А.П. Викторов и соавт., 2007);
 - для ЛС с новой химической структурой либо новым механизмом действия;
 - при наличии неопределенности относительно клинической эффективности или токсичности у животных;
 - в случае, если ЛС имеет высокоспецифическую сферу применения, которая обуславливает необходимость наблюдения специалиста.
- При изучении ПБ разрабатывают специальную форму (анкету), в соответствии с которой оценивают безопасность ЛС. В ней обозначают критерии оценки (общеклинические, функциональные, лабораторные, клинико-инструментальные и др.), позволяющие определить влияние ЛС на органы и системы, с которыми может быть связано возникновение и развитие ПР ЛС.

Продолжение следует.



Передплата на 2011 рік !

Здоров'я України

ТОВ «Здоров'я України»
 03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 1,
 тел/факс 0(44) 391-54-76
 ЄДРПОУ 25276619,
 р/р 26009067020101 в філії АБ «Київська Русь» м. Києва,
 МФО 300108, ІПН 252766126594, свідоцтво платника податку
 № 39086545
 Є платником податку на прибуток на загальних підставах

Рахунок № 5 П- 9/10
 від «___» _____ 2010р.

№	Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			І півріччя 2011 року (січень-червень)	2011 рік (січень-грудень)	
1.	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	180,00 (12 номерів)	360,00 (24 номери)	
2.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	50,00 (1 номер)	100,00 (2 номери)	
4.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	100,00 (2 номери)	250,00 (5 номерів)	
5.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
7.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія, акушерство, гінекологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	50,00 (1 номер)	100,00 (2 номери)	
Разом без ПДВ:					
(Пільга згідно з пп. 5.1.2. Закону України «Про податок на додану вартість») ПДВ:					0,00
Всього з ПДВ:					

Всього на суму: _____ грн. _____ коп.
 Без ПДВ

Генеральний директор
 Головний бухгалтер



Л.В. Жданова
 Т.Є. Пащенко

ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки –доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – 0 (44) 391-54-76
- поштою – ТОВ «Здоров'я України», м. Київ, 0315, вул. Народного ополчення, 1.
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

Назва організації												
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. (____) _____ Факс _____ E-mail _____ код міста)												
Зазначте період передплати на 2011 рік та кількість примірників на місяць												
Видання	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія, акушерство, гінекологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												