

Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе

Муравьев Ю.В.¹, Муравьева Л.А.²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 05.11.14

Обсуждается целесообразность применения стандартов, одобренных редколлегией ряда медицинских журналов, для оригинальных статей о лечебном действии лекарственных препаратов, в том числе и антиревматических, поскольку это важно для анализа их безопасности.

Ключевые слова: безопасность лекарственного препарата; неблагоприятное событие; стандарты отчетов о клинических исследованиях; рандомизированные клинические исследования; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Освещение данных о безопасности лекарственных препаратов в медицинской литературе. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):346–349.

DRUG SAFETY DATA COVERAGE IN MEDICAL LITERATURE

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The paper discusses whether it is expedient to use the standards approved by the editorial staff of a number of medical journals for original articles on the therapeutic effect of drugs, including antirheumatic agents since this is of importance for the analysis of their safety.

Keywords: drug safety; unfavorable event; standards for reports on clinical trials; randomized clinical trials; rheumatoid arthritis.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. Drug safety data coverage in medical literature. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):346–349 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-346-349>

Представление потребителей о любом лекарственном препарате зависит от доступности для их понимания опубликованных в оригинальных статьях результатов клинических исследований вообще и рандомизированных в частности [1], поскольку рандомизированные клинические исследования (РКИ) в настоящее время считаются основой доказательной медицины. Однако анализ опубликованных в медицинской печати данных ряда РКИ, посвященных изучению не только эффективности, но и безопасности лекарственных препаратов, обнаружил ряд особенностей, очевидно связанных с неоднозначным пониманием терминологии изучаемых вопросов, в основном касающихся безопасности. Рассмотрим их на примере применения метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА).

Что же такое безопасность лекарственного препарата и как ее оценивать? Ответ только на первую часть вопроса можно найти в статье 4 Федерального закона Российской Федерации «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. №86-ФЗ, где указано, что безопасность лекарственных средств — это «характеристика лекарственных средств, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью», а эффективность лекарственных средств — «характеристика степени положительного влияния лекарственных средств на течение болезни». В то же время не дано никаких пояснений относительно «оценки рис-

ка причинения вреда здоровью», что по сути делает невозможной оценку безопасности лекарственных средств, а на самом деле — лекарственных препаратов, поскольку согласно той же статье 4 «лекарственные препараты — дозированные лекарственные средства, готовые к применению», а «лекарственные средства — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий».

Двенадцать лет спустя, ознакомившись со статьей 4, в которой отражены основные понятия, используемые в Федеральном законе Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», можно было узнать, что ответ на обсуждаемый вопрос не изменился:

«23) безопасность лекарственного средства — характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

24) эффективность лекарственного препарата — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности».

Из вышеизложенного следует, что безопасность лекарственного средства — характе-

ристика, основанная на сравнительном анализе его эффективности, т. е. «характеристики степени положительного влияния...», и риска причинения вреда здоровью, но отсутствие информации о методологии такого сравнительного анализа делает невозможным его проведение.

В современном независимом профессиональном справочном ежегодном издании «Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)», которое должно удовлетворять потребность врачей в информации о назначении лекарственных препаратов и способствовать рациональному, экономически эффективному и безопасному их применению, также не дано определение безопасности, однако обсуждается, что «включает в себя» мониторинг безопасности [2].

На самом деле безопасность – это реальные данные об отсутствии вреда. Термин часто ошибочно применяют, когда просто нет данных о вреде [3]. Вредом считают все возникшие неблагоприятные последствия лекарственного лечения, т. е. значение термина «вред» прямо противоположно значению термина «польза», это антонимы. Поэтому, оценивая лекарственный препарат, необходимо анализировать как его пользу, так и вред.

Следует отметить, что когда в русскоязычной медицинской литературе пишут о безопасности лекарственных препаратов, обычно используют термин «переносимость». В «Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств» нет определения переносимости, но имеется определение термина «непереносимость» – неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных средств, связанные с фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в состав препарата, и возникающие при использовании в субтерапевтических и терапевтических дозах. При этом указано, что непереносимость относится к НПР типа В, особенностью которых является то, что их трудно предвидеть и обычно они выявляются при обращении на рынок [2]. Одно из значений слова «перенести» – выдержать, вытерпеть, испытать [4].

За рубежом ряд ученых, специально изучающих МТ, под оценкой безопасности (assessment of safety) понимают изучение терпимости (tolerability) [5], т. е. по сути применяют аналогичный термин. При этом, проводя сравнительное многоцентровое рандомизированное шестимесячное двойное слепое изучение терпимости (одна из задач) разных форм МТ у 383 больных РА (193 получали МТ подкожно и 190 – перорально в течение 6 мес), они у всех больных, получивших хотя бы одну дозу препарата, оценивают случаи неблагоприятных событий (НС) [adverse events], серьезных НС [serious adverse event], отмен из-за НС [adverse event leading to withdrawal], нарушений, выявляемых при помощи лабораторных тестов, и кратко излагают эти данные в таблице, где одной отдельной строкой упоминаются НС, возможно связанные с изучаемым препаратом [adverse event possibly related to study drug], т. е. неблагоприятные реакции (НР). Около десяти лет назад мы уже писали об отличии НР от НС [16]. Особенности представленного материала можно считать:

1. Использование обобщающих терминов – «МТ был вполне терпим» («МТХ was well tolerated») и «частота НС во всех группах была сходной»

(«The rate of adverse events was similar in all groups»).

2. Отсутствие информации о том, как собирались данные о НС.
3. Отсутствие данных о числе больных с одним и множественными НС.
4. Отсутствие информации о сроках возникновения НС, их продолжительности и дозах (разовой, суточной) МТ у пострадавших больных.
5. Указание на специфичность только умеренных НС, наблюдавшихся у 3% и более больных.
6. Отсутствие сведений об оценке причинно-следственной связи НС с лечением МТ.
7. Отсутствие информации о повторных НС.
8. Отсутствие спецификации НС, явившихся причиной отмены МТ, хотя их было больше в группе, получавшей МТ подкожно, но при этом не указана статистическая значимость.
9. Отсутствие данных для каждого типа НР (время возникновения, продолжительность, доза препарата, тактика ведения).
10. Отсутствие указаний на средние и предельные отклонения изучаемых показателей аланиновой аминотрансферазы.
11. Отсутствие данных о гематологических изменениях.
12. Отсутствие информации о сопутствующей лекарственной терапии у этих больных, т. е. о возможности взаимодействия разных групп лекарственных препаратов с МТ.

Изучение результатов другого многоцентрового наблюдательного перекрестного ретроспективного исследования, в котором оценка безопасности была основной целью лечения 2975 больных РА (415 получали комбинированное лечение МТ и лефлуномидом – ЛЕФ, 1552 – монотерапию МТ, 217 – монотерапию ЛЕФ, 791 – ни один из этих препаратов) [6], выявило аналогичные особенности.

Еще в одном многоцентровом клиническом исследовании 610 больных с недавно возникшим РА в течение первых 4 мес лечения получали МТ 25 мг/нед и высокую дозу преднизона (60 мг/сут) с быстрым ее снижением (до 7,5 мг/сут) к 7-й неделе, отсутствуют [7]:

- 1) данные для каждого типа НР: время возникновения, продолжительность, кумулятивная доза препарата;
- 2) указания как на средние, так и на предельные отклонения изучаемых показателей печеночных ферментов, а также градация их тяжести;
- 3) указания на тактику ведения больных с НР вообще и потребовавшими отмены, в частности;
- 4) указания на возможность возобновления терапии МТ после купирования НР;
- 5) результаты исследования функциональных проб почек.

В следующем, двухлетнем проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом, двойном слепом многоцентровом исследовании сочетанного применения низких доз преднизолона и МТ при недавно возникшем РА проводилась ежемесячная оценка, согласно стандартному списку известных НР, связанных с преднизолоном и МТ [8]. При этом было дано необычное определение: тяжелое НС (severe adverse events) – это любое

неблагоприятное медицинское событие, приводящее к госпитализации или смерти. Общепринято такие НС называть не тяжелыми, а серьезными (serious). Отмечая, что не было клинически значимых различий по числу и типу НС, приведших к выходу из исследования в течение первого и второго годов лечения, авторы не приводят никаких конкретных цифр. Достаточно большим подгруппам больных в связи с недостаточным лечебным эффектом был добавлен адалимумаб, что не нашло никакого отражения при оценке НС. Кроме того, в изучаемых группах невозможно сравнить НС, включая инфекции. Работа также не лишена уже перечисленных выше особенностей, касающихся отсутствия: данных для каждого типа НС [время возникновения, продолжительность, доза (разовая, кумулятивная) препарата, тактика ведения]; указаний как на средние, так и на предельные отклонения изучаемых показателей печеночных ферментов, креатинина, показателей периферической крови, а также градации их тяжести; указаний на тактику ведения больных с НС вообще и потребовавшими отмены препарата, в частности; указаний на возможность возобновления терапии МТ после их купирования; оценки причинно-следственной связи НС с изучаемыми препаратами.

В следующем рандомизированном многоцентровом двухлетнем двойном слепом исследовании лечения недавно возникшего РА комбинацией адалимумаба и МТ в сравнении с монотерапией адалимумабом и МТ безопасность оценивалась мониторингом неблагоприятных событий и регулярным измерением лабораторных показателей [9]. НС оказались сопоставимыми по частоте и наблюдались соответственно у 97,8; 95,6 и 95,3% больных. В таблице, суммирующей НС, возникшие в период лечения, отсутствует информация о повышении уровней печеночных трансаминаз, диспепсии, цитопениях, хотя больные ранее не получали МТ. В то же время представлены данные по частоте НС из расчета на 100 пациенто-лет. В тексте описательно представлены данные о серьезных инфекциях, однако причинно-следственная связь с подозреваемым препаратом даже не обсуждается. Так же как и в перечисленных выше работах, отсутствует информация о данных: для каждого типа НС (время возникновения, продолжительность, доза препарата – разовая, кумулятивная); по тактике ведения больных с НС вообще и потребовавшими отмены, в частности; касающихся возможности возобновления терапии МТ после купирования НС.

Аналогичные особенности отмечены нами и в ряде других работ, посвященных изучению применения МТ при РА в исследованиях: рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом [10], двойном слепом двухлетнем рандомизированном многонациональном [11] и рандомизированном [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Rennie D. CONSORT revised – improving the reporting of randomized trials. *JAMA*. 2001;285:2006–7. doi: 10.1001/jama.285.15.2006
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XIV. Москва: Экхо; 2012. 996 с. [*Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)*] [Federal guidelines on the use of drugs (formulary system)]. Issue XIV. Moscow: Ekho; 2012. 996 p.]
3. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al.; CONSORT

Поэтому целесообразно одобрить позицию редколлегий ряда медицинских журналов, утвердивших стандарты отчетов о клинических исследованиях (Consolidated Standards of Reporting Trials) CONSORT [2, 13]. Предполагается, что эти стандарты (возможно, в адаптированном варианте) следует применять и российским ученым, публикующим оригинальные статьи о лечебном действии лекарственных препаратов, в том числе и антиревматических, поскольку они важны для анализа данных относительно их безопасности:

- Отражать в заглавии статьи, задачах и методах исследования информацию о том, что будет изучаться вред лекарственного препарата, если вред был одним из основных объектов исследования. В исследованиях, которые не были посвящены изучению данных о вреде, раздел «методы» должен содержать соответствующее объяснение.
- Сообщать, используются ли стандартизованные или валидированные показатели оценки НС, поскольку уже разработаны соответствующие стандартизованные шкалы [14].
- Рассчитывать абсолютный риск для каждого типа НС (тип и степень выраженности в каждой подгруппе) и представлять соответствующие показатели повторных НС, их продолжительность и выраженность.
- Оценивая НС, руководствоваться теми же принципами, согласно которым проводится анализ эффективности.
- Проводить анализ причинно-следственной связи НС с подозреваемым лекарственным препаратом [15].

Таким образом, наши дискуссионные предложения представлены с единственной целью – улучшить качество информации о вреде лекарственных препаратов (на примере лечения МТ больных РА), которая по-прежнему остается «загадкой, завернутой в тайну, помещенную внутрь головоломки», не только в отчетах РКИ, но и в обычной клинической практике.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):781–8. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009

4. Ожегов СИ. Словарь русского языка. Под ред. НЮ Шведовой. 17-е изд. Москва: Русский язык; 1985. 797 с. [Ozhegov SI. *Slovar' russkogo yazyka* [Russian dictionary]. NYu. Shvedova, editor. 17th ed. Moscow: Russkii yazyk; 1985. 797 p.]
5. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al.; MC-

- MTX.6/RHStudyGroup. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
6. Bird P, Griffiths H, Tymms K, et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(3):228–35. doi: 10.3899/jrheum.120922. Epub 2013 Jan 15.
 7. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736. Epub 2012 Mar 8.
 8. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al.; Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;56(5):329–39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004
 9. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37. doi: 10.1002/art.21519
 10. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424–32. doi: 10.1002/art.22525
 11. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870–7. doi: 10.1136/ard.2008.101121
 12. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43. doi: 10.1002/art.20568
 13. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA.* 2001;285(15):1987–91. doi: 10.1001/jama.285.15.1987
 14. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol.* 2007;34(6):1401–14.
 15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
 16. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Почему проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты далека от решения? Клиническая фармакология и терапия. 2006;(1):59–64 [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Why is the problem of adverse reactions to drugs is far from the solution? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2006;(1):59–64 (In Russ.)].