

# Информативно ли партнерское участие больных в фармакологическом надзоре?

Муравьев Ю.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:**  
Yuri Muravyev;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 06.02.17

Обсуждается целесообразность и возможность спонтанных сообщений больных о неблагоприятных реакциях на лекарственные препараты.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты; неблагоприятные реакции на лекарственные препараты; фармакологический надзор; спонтанные сообщения.

**Для ссылки:** Муравьев Ю.В. Информативно ли партнерское участие больных в фармакологическом надзоре? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):449-451.

## IS THE PATIENT PARTNERSHIP INFORMATIVE IN PHARMACOVIGILANCE?

Muravyev Yu.V.

The paper discusses whether patients' spontaneous reporting on adverse drug reactions is appropriate and possible.

**Key words:** drugs; adverse drug reactions; pharmacovigilance; spontaneous reports.

**For reference:** Muravyev YuV. Is the patient partnership informative in pharmacovigilance? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):449-451 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-449-451>

Вред, причиняемый лекарственными препаратами (ЛП), — важная причина заболеваемости и смертности. Применение их всегда связано с риском развития неблагоприятных реакций (НР), степень выраженности которых и распространенность часто неизвестны, а нарастающее употребление ЛП делает эту проблему актуальной [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают, что НР на ЛП (adverse drug reaction) — это вредный и непреднамеренный ответ на ЛП, который наблюдается при назначении его в обычно применяемой дозе для профилактики, диагностики, лечения болезни или для изменения физиологической функции [2]. Спустя почти тридцать лет это определение было уточнено, и НР на ЛП считают поддающуюся оценке вредную и неприятную реакцию в результате применения ЛП, прогнозирующую опасность дальнейшего его употребления и обосновывающую профилактическое или специфическое лечение, снижение дозы или отмену препарата [3]. Среди наиболее распространенных причин смерти НР на ЛП занимают 4–6-е место и являются основанием 12% госпитализаций в развитых странах. Более 100 тыс. людей умирают ежегодно в результате развития НР, и более 2 млн испытывают серьезные последствия НР на ЛП в США [4]. НР — причина почти 200 тыс. смертей ежегодно в странах Европейского Союза [5]. Наиболее высокие показатели НР на ЛП были обнаружены у пожилых больных, получавших множество препаратов для лечения длительно протекающих болезней [6]. В среднем 15–20% госпитального бюджета тратится на лечение НР на ЛП [7].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений, что НР — общемировая проблема, касающаяся всех ЛП и их потреби-

телей, причина значительной инвалидизации и смертности и, возможно, экономического истощения систем здравоохранения [8, 9]. Обусловленные ЛП проблемы позволяет решать система фармакологического надзора, включающую научную и практическую деятельность, связанную с их мониторингом, определением, оценкой, пониманием и предупреждением [10]. Главная цель системы спонтанных сообщений, основного метода фармакологического надзора, — своевременное определение неизвестных НР на ЛП или выявление соответствующих сигналов [11]. ВОЗ участвует в фармакологическом надзоре более полувека, используя систему спонтанных сообщений, называемую также системой «раннего предупреждения» [12]. Контроль безопасности ЛП традиционно осуществляется путем пассивного наблюдения, т. е. сбора спонтанных (добровольных) сообщений о лекарственных НР [13]. Спонтанные сообщения о НР — один из наиболее универсальных методов фармакологического надзора, имеющий очень важные преимущества по сравнению с другими методами, поскольку он, с одной стороны, охватывает не только всю популяцию, но и все применяемые ЛП в течение их «коммерческой жизни» [14], а с другой — обеспечивает наибольший объем информации с относительно низкими затратами [15]. В прошлом, на ранних этапах наблюдения и контроля (мониторинга) 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 на то, что это увеличит

их объем и улучшит качество [10]. Система спонтанных сообщений не лишена недостатков, наиболее важный из которых – недосообщения [16, 17]. Недосообщения уменьшают чувствительность метода, поскольку недооценивается частота и, как следствие, вред возникших НР [18]. Это существенно замедляет определение и идентификацию проблем безопасности ЛП и затрудняет работу органов здравоохранения. При увеличении объема доступной информации о НР на ЛП от потребителей возможны снижение частоты недосообщений и идентификация новых рисков [19]. Частыми причинами недосообщений, создающих серьезные препятствия фармакологическому надзору [20], 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 [14]. Накапливаются данные, показывающие важность и распространенность недосообщений о лекарственных НР [16]. Так, пятилетнее исследование, фокусирующееся на серьезных или потенциально фатальных НР на ЛП, выявило 86% недосообщений [21]. В специальном обзоре, охватившем 37 исследований, показано, что средний показатель недосообщений составил 94% [16].

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. Долгое время было мало данных о роли спонтанных сообщений больных и их влиянии на фармакологический надзор [22]. У экспертов возникало много противоречивых мнений относительно полезности и эффективности внесения сообщений больных о НР на ЛП в рекомендации и протоколы по фармакологическому надзору [23, 24]. 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, будучи непосредственными потребителями ЛП, на собственном опыте узнают о НР [10, 25, 26]. Еще не так давно лишь единичные страны признавали важными для деятельности фармакологического надзора представленные больными сообщения о НР на ЛП [27]. Поэтому только несколько стран разрешили больным сообщать о НР: Швеция (с 1978 г.), Австралия, Канада, Дания и Голландия (с 2003 г.), Великобритания (с 2005 г.) [25]. 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 [10, 25]. Свои сообщения больные представляли с такой детализацией, которая просто невозможна в сообщениях медицинских работников [22]. Больные, описывая НР на ЛП, часто отличались от работников здравоохранения в части понимания риска, связанного с применением ЛП [28]. 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 [29].

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 [30]. 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 [31, 32]. 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 [24, 33]. Сигналом считается сообщенная информация о возможной причинной связи между ЛП и НР, ранее неизвестной или недостаточно подтвержденной документами. Доля сообщений больных в публикациях разных стран колеблется от 7 до 15% от общего числа сообщений [25]. 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, а с другой – на сообщения потребителей могут влиять средства массовой информации, способствуя их большей, по сравнению с медицинскими работниками, селективности, что также затрудняет проведение анализа, и наконец, они могут вызвать «помехи» и как следствие – ухудшение системы надзора [25, 31]. Тем не менее в течение более чем 15 предшествовавших лет накапливались данные о том, что сообщения больных о симптоматических НР на ЛП возможны и информативны [34, 35]. Недавно опубликованы результаты достойной похвалы работы, в которой описан

статус сообщений больных о НР на ЛП в разных странах на пяти континентах [36]. 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 они заслуживают доверия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wooten JM. Adverse drug reactions: part I. *South Med J*. 2010;103(10):1025-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181f0c866
2. WHO Technical Report. 1972;498.
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200
5. Watson R. New EU drug safety committee ends national reporting of drug reactions. *BMJ*. 2012;345:e4690. doi: 10.1136/bmj.e4690
6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037
7. Bordet R, Gautier S, Le Louet H, et al. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56(12):935-41. doi: 10.1007/s002280000260
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34. doi: 10.1001/jama.1995.03530010043033
9. Oshikoya KA, Awobusuyi JO. Perceptions of doctors to adverse drug reaction reporting in a teaching hospital in Lagos, Nigeria. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:14. doi: 10.1186/1472-6904-9-14
10. Aagaard L, Nielsen LH, Hansen EH. Consumer reporting of adverse drug reactions: a retrospective analysis of the Danish adverse drug reaction database from 2004 to 2006. *Drug Saf*. 2009;32(11):1067-74. doi: 10.2165/11316680-000000000-00000
11. Van Puijenbroek E, Diemont W, van Grootheste K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf*. 2003;26(5):293-301. doi: 10.2165/00002018-200326050-00001
12. Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions. *BMJ*. 2004;329(7456):44-7. doi: 10.1136/bmj.329.7456.44
13. Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther Adv Drug Saf*. 2013;4(5):211-9. doi: 10.1177/2042098613490780
14. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero J. Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*. 2006;29(4):331-40. doi: 10.2165/00002018-200629040-00004
15. Olsson S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Saf*. 1998;19:1-10. doi: 10.2165/00002018-199819010-00001
16. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29:385-96. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003
17. Biagi C, Montanaro N, Buccellato E, et al. Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia-Romagna region). *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):237-44. doi: 10.1007/s00228-012-1321-7
18. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Begaud B, et al. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:483-8. doi: 10.1007/s002280050498
19. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Saf*. 1999;21(6):429-47. doi: 10.2165/00002018-199921060-00001
20. Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41:434-5.
21. Backstrom M, Mjorndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:483-7. doi: 10.1002/pds.962
22. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Patients reported adverse drug reactions: what's happening in Europe. *Assist Infirm Ric*. 2011;30(1):42-7.
23. Mitchell AS, Henry DA, Sanson-Fisher R, O'Connell DL. Patients as a direct source of information on adverse drug reactions. *BMJ (Clinical research ed)*. 1988;297(6653):891-3. doi: 10.1136/bmj.297.6653.891
24. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, et al. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf*. 2013;36(3):199-206. doi: 10.1007/s40264-013-0021-2
25. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;63:148-56. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02746.x
26. Van Grootheste K, de Graafde L, de Jong-van den Berg LT. Consumer adverse drug reaction reporting: a new step in pharmacovigilance? *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2003;26(4):211-7. doi: 10.2165/00002018-200326040-00001
27. Aagaard L, Hansen EH. Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):317-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03584.x
28. Aronson J. Risk perception in drug therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(2):135-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02739\_1.x
29. Bongard V, Menard-Tache S, Bagheri H, et al. Perception of the risk of adverse drug reactions: differences between health professionals and non health professionals. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54(4):433-06. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01674.x
30. Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System? — a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):883-90. doi: 10.1007/s00228-015-1867-2
31. World Health Organization website. <http://apps.who.int/mediacinedocs/fr/d/Jh1465e/4.html>. Accessed 20 Sept 2013.
32. Egberts TC, Smulders M, de Koning FH, et al. Can adverse drug reactions be detected earlier? A comparison of reports by patients and professionals. *BMJ*. 1996;313(7056):530-1. doi: 10.1136/bmj.313.7056.530
33. Van Hunsel F, Talsma A, van Puijenbroek E, et al. The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(3):286-91. doi: 10.1002/pds.2092
34. Van Hunsel F, Passier A, van Grootheste AC. Comparing patients' and healthcare professionals' ADR reports after media attention: the broadcast of a Dutch television programme about the benefits and risks of statins as an example. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(5):558-64. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03400.x
35. Inch J, Watson MC, Anakwe-Umeh S. Patient versus healthcare professional spontaneous adverse drug reaction reporting: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35(10):807-18. doi: 10.1007/BF03261977
36. Margraff F, Bertram D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf*. 2014 Jun;37(6):409-19. doi: 10.1007/s40264-014-0162-y