

Дискуссионные проблемы фармакологического надзора

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
¹115522 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, Moscow Region, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

Контакты:
Юрий Владимирович Муравьев;
myrawyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
murawyu@mail.ru

Поступила 22.08.17

В статье обсуждаются возможные причины возникновения проблем, связанных с фармакологическим надзором.

Ключевые слова: фармакологическая бдительность; фармакологический надзор; неблагоприятные реакции; мониторинг; метод спонтанных сообщений.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Дискуссионные проблемы фармакологического надзора. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):123-126.

DEBATABLE PROBLEMS OF PHARMACOVIGILANCE

Muravyev Yu.V.¹, Muravyeva L.A.²

The paper discusses the possible causes of the problems related to pharmacovigilance.

Keywords: pharmacological alertness; pharmacovigilance; adverse reactions; monitoring; spontaneous message method.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. Debatable problems of pharmacovigilance. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):123-126 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-123-126>

Грандиозным достижениям фармакотерапии по-прежнему сопутствуют неблагоприятные реакции (НР) на лекарственные препараты (ЛП), которые остаются распространенной, часто предупреждаемой причиной заболеваний, потери трудоспособности и смерти. Следует отметить, что в ряде стран НР на ЛП входят в десятку ведущих причин смертности. Помимо опасности, свойственной самому препарату, отдельные больные могут проявлять особую и непредсказуемо высокую чувствительность к определенным ЛП. Кроме того, если больной принимает более одного ЛП, всегда имеется риск их отрицательного взаимодействия. Согласно современному определению, НР — это ощутимо вредная или неприятная реакция, возникшая в результате применения ЛП, прогнозирующая угрозу его дальнейшего применения и являющаяся основанием для профилактического либо специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены [1]. В связи с заметным вредом НР получило развитие новое направление клинической фармакологии, носящее в англоязычной медицинской литературе название «pharmacovigilance» (оригинальным является термин «pharmakovigilare» — от греч. *pharmakon* — лекарство и лат. *vigilare* — бдительность) [2], а по-русски — «фармакологическая бдительность» (ФБ), под которой подразумевают научную и практическую деятельность, связанную с выявлением, оценкой, пониманием и предупреждением НР на ЛП или любых других проблем, обусловленных ЛП. ФБ за рубежом — основной компонент систем эффективной регуляции использования ЛП, программ здравоохра-

нения и клинической практики [3]. ФБ быстро становится международным стандартом постмаркетинговой оценки ЛП, что связано с различием регистрации и анализа НР в разных странах [4]. Необходимость ее как для деятельности практикующего врача, научного сообщества, так и для фармацевтической промышленности обоснована тем, что НР на ЛП продолжают оставаться значительными факторами смертности и заболеваемости [4–6]. Поэтому к ФБ следует относиться как к науке и искусству сбора, наблюдения, изучения и оценки данных об эффектах ЛП с целью выявления новой информации о НР и предупреждении вреда больным [3]. Эти данные поступают, главным образом, в виде добровольных сообщений работников здравоохранения после появления ЛП на рынке. «Предшественницей» системы добровольных сообщений о НР на ЛП считают информацию о смерти в 1848 г. (более 169 лет назад) 15-летней англичанки, обусловленной хлороформом, введенным в клиническую практику за год до этого несчастного события, поскольку он реже, чем диэтиловый эфир, вызывал тошноту и рвоту. Хлороформ был применен в качестве анестетика для удаления вросшего ногтя и, вероятно, вызвал фибрилляцию желудочков сердца. В связи с возникшими опасениями относительно безопасности анестезии журнал Lancet учредил комиссию для сообщений о смертности, обусловленной анестезией, в Великобритании и ее колониях, т. е. была предпринята попытка организации мониторингования безопасности ЛП. В дальнейшем эти данные были опубликованы в 1893 г. [7]. В 1950 г. описан случай развития апластической анемии с фа-

тальным исходом в результате применения левомецети-на в США [8]. Следствием явилось учреждение Советом по ЛП Американской медицинской ассоциации регистра болезней крови [9], и к 1961 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) начало систематический сбор сообщений обо всех типах НР на ЛП, главным образом через программу госпитальных отчетов. В это же время наблюдалось рождение детей с необъяснимым избытком физических деформаций, в том числе с укорочением или отсутствием конечностей, ушей, глаз и/или отсутствием внутренних органов. Показатель перинатальной смертности достигал 40%. При этом отмечались строгие географические границы этой неожиданной и необъяснимой эпидемии: в Западной Германии пострадали тысячи детей, а в Восточной Германии — ни одного. В Канаде — более 150, но в США — никто. В Великобритании зафиксировано свыше 400 случаев, а в Австралии — всего 46. Начались поиски причины этого пугающего феномена. Педиатр из Гамбурга Widukind Lenz обнаружил, что 41 из 46 матерей, родивших подобных детей, принимали препарат талидомид на ранних сроках беременности. Эти данные были представлены на конференции в Дюссельдорфе 18 ноября 1961 г. и через четыре дня опубликованы. 16 декабря 1961 г. William Griffith McBride, акушер-гинеколог из Сиднея, опубликовал в журнале *Lancet* письмо с похожими подозрениями. Эти два независимых сообщения из разных стран вынудили производителей отозвать препарат с рынков Европы и Великобритании, и спустя 8 мес эпидемия внезапно прекратилась. В дальнейшем выяснилось, что талидомид был синтезирован немецкой косметической фирмой Chemie-Grüenthal, модифицированной в фармацевтическую, и представлен на рынке как безрецептурное легкое седативное средство для детей и взрослых. Объявленный безопасным и нетоксичным в период послевоенных фатальных передозировок барбитуратами и наркотиками, он с 1956 г. захватил 40% рынка седативных препаратов. Однако вскоре стало очевидным, что принимавшие талидомид сталкивались с опасной НР — сенсорной периферической нейропатией кистей и стоп, вызывавшей стойкую потерю трудоспособности. Фирма Chemie-Grüenthal энергично отвергала сообщения об этой НР, тем не менее органы здравоохранения Германии перевели продажу талидомида с безрецептурной на рецептурную, что привело к резкому падению прибыли. Тогда фирма Chemie-Grüenthal нашла новый рынок сбыта: беременные женщины с утренней тошнотой, — и с 1957 г. талидомид успешно начали применять не только в Германии, но и в других странах как препарат от утренней тошноты. В течение длительного периода послевоенного аскетизма правительство Великобритании обложило налогом алкоголь, что снизило доходы его производителей. Поэтому гигант производства шотландского виски, фирма Distillers Co., решила расширить ассортимент выпускаемой продукции за счет ЛП, в частности, седативных, и купила право на продажу талидомида в Британском содружестве наций, наивно предполагая, что фирма Chemie-Grüenthal провела все необходимые тесты. Таким образом, немецкая косметическая фирма и производитель шотландского виски, мотивированные повышением прибыли, вложили капитал в фармацевтическую отрасль, не имея никакого

опыта. Последствия оказались ужасными [10], и четыре года спустя, в 1961 г., мир узнал о талидомидовой трагедии. В ряде стран резко увеличилась частота фокомелии (греч. *phoke* — тюлень; *melos* — часть тела, конечность), прежде редкой врожденной аномалии развития в виде отсутствия или значительного недоразвития проксимальных отделов конечностей, вследствие чего нормально развитые стопы и/или кисти кажутся прикрепленными непосредственно к туловищу. Эпидемиологические исследования установили, что причиной явилось влияние на плод во время беременности талидомида, а мировая общественность наконец осознала, что своевременно собранные международные данные позволили бы раньше заметить эту серьезную НР. Оказалось, что от 6 тыс. до 12 тыс. детей родились с серьезными врожденными пороками развития в результате применения талидомида их матерями в период беременности [11]. Поэтому в 1962 г. Всемирная ассамблея здравоохранения обратилась к Генеральному директору Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с просьбой изучить пути создания безопасных ЛП, включая быстрое обеспечение передачи новой информации о серьезных НР на ЛП в национальные органы здравоохранения. 18-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1965 г. специально рассмотрела проблему непрерывного процесса наблюдения и регистрации НР на ЛП. Таким образом, ФБ — это по сути мониторинг маркетингового применения ЛП для выявления НР. Слово «мониторинг», происходящее от англ. *monitoring*, в данном контексте означает систему постоянных наблюдений, оценки и прогноза изменений [12]. К 1968 г. десять стран (Австралия, Канада, Чехословакия, Германия, Нидерланды, Ирландия, Новая Зеландия, Швеция, Великобритания и США) с сотрудничающими национальными центрами мониторингирования ЛП приняли участие в пилотном исследовательском проекте международного мониторингирования ЛП под эгидой ВОЗ [13]. Тогда были разработаны определения ключевых понятий ФБ:

- **Польза (benefit)** — подтвержденное лечебное действие ЛП, включая субъективную оценку больным.
- **Вред (harm)** — характер и степень фактического повреждения, которое может быть причинено. Не следует смешивать с риском.
- **Эффективность (effectiveness)** — вероятность лечебного действия, которое ожидается согласно клинической документации ЛП (в противоположность риску).
- **Риск** — вероятность вреда, который может быть причинен в период клинического применения, обычно выражается в процентах или отношении; вероятность (вероятная возможность) отрицательного случая. Риск рассматривается сверх периода времени применения ЛП, что также важно.
- **Эффект (efficacy)** — способность ЛП действовать так, как это происходило в условиях идеального эксперимента и осуществлялось в клинических испытаниях перед утверждением препарата.
- **Опасность (hazard)** — известная, основанная на доклинической информации, возможность причинения вреда [2]. При этом подчеркивалось, что предшествовавшее распространенное сочетание

«польза/риск» не обеспечивает логического и полезного контраста: необходимо знать, что такое конкретная польза и какова возможная вероятность ее получения; что такое конкретный вред и какова вероятная возможность его возникновения. Поэтому логичнее применять сочетание «польза/вред» или «эффективность/риск». Кроме того, в зависимости от вероятности возникновения НР были подразделены на [14]:

- распространенные, или частые: от 1 на 100 (1%) до 1 на 10 (10%);
- нераспространенные, или нечастые: от 1 на 1000 (0,1%) до 1 на 100 (1%);
- редкие: от 1 на 10 000 (0,01%) до 1 на 1000 (0,1%).

В настоящее время в инструкции по применению, вкладываемой в каждую аптечную упаковку ЛП, как правило, указывается частота возможных НР.

В определениях ВОЗ НР на ЛП (*adverse drug reaction*) описывается так: «Вредный и непреднамеренный ответ на ЛП, наблюдающийся в дозах, обычно применяемых для профилактики, диагностики или лечения болезни, или изменения физиологической функции» [15]. Однако в слове терминов, часто применяемых в англоязычной литературе при описании ФБ, можно прочесть: «НР на ЛП: отрицательный результат или отсутствие результата после применения ЛП в обычной дозе» [3]. Поэтому логично было бы в инструкции по применению ЛП, поскольку она является основным законодательным документом, регламентирующим его применение, указывать также частоту отсутствия лечебного эффекта. К сожалению, такая информация, чрезвычайно важная как для практикующих врачей, так и для здравоохранения в целом, почему-то до настоящего времени отсутствует. Очевидно, это обусловлено абсолютной убежденностью, что в аптечной сети не бывает ЛП без лечебного эффекта.

Таким образом, ВОЗ с 1968 г. проводит программу международного мониторинга ЛП; Россия была официально принята в эту программу три десятилетия спустя, в 1997 г. За последние годы к задачам ФБ добавился контроль безопасности препаратов крови, биологических препаратов, средств традиционной медицины (включая лекарственные растения), вакцин и изделий медицинского назначения. ФБ включает также рассмотрение таких вопросов, как:

- применение некачественных и фальсифицированных ЛП;
- использование ЛП по неизученным и неразрешенным показаниям;
- острые и хронические отравления ЛП;
- случаи смерти, вызванные ЛП;
- злоупотребление ЛП;
- неблагоприятное взаимодействие ЛП с химическими веществами, другими ЛП и пищевыми продуктами [16–18].

В отечественной литературе словосочетание «фармаконадзор» применяется как синоним ФБ и также состоит из двух слов: греческого «фармако», *pharmacōn* — лекарство и русского *надзор* — наблюдение, контроль за кем-то или чем-то [19]. В России, согласно Федеральному закону от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) и приказу Минздравсоцразвития от 26.08.2010 г. № 757н, лекарственные средства подлежат мониторингу безопасности с 2010 г. Порядок

осуществления фармаконадзора, утвержденный приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) от 15.02.2017 г. № 1071, устанавливает, что «фармаконадзор — вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности ЛП, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП». В ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» приводятся основные используемые понятия, в частности, п. 24: «эффективность ЛП — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности» и п. 23: «безопасность лекарственного средства — характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью». При этом нет объяснения, как анализировать риск причинения вреда здоровью и почему дается определение эффективности «лекарственного препарата», а безопасности — «лекарственного средства», хотя понятия «лекарственный препарат» и «лекарственное средство», приведенные в этой же статье, различаются? Основным и общепризнанным методом выявления и регистрации НР во всем мире считается метод спонтанных сообщений [20]. Его преимуществами являются простота и быстрота предоставления информации, дешевизна и возможность реализации мониторинга безопасности лекарственных средств на территории всей Российской Федерации [21]. Однако активность заполнения таких сообщений остается очень низкой. При этом в соответствии с порядком осуществления фармаконадзора, утвержденным приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. № 1071, рекомендуется заполнять «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата». Согласно ч. 3 ст. 64 «Фармаконадзор», гл. 13 «Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации (в редакции Федерального закона от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ)»: «Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственного препарата, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственного препарата и выявленных на всех этапах обращения лекарственного препарата в Российской Федерации и других государствах», а «за несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации». Согласно российскому законодательству, субъекты обращения лекарственных средств — это врачи, фармацевтические работники, больные, производители [22].

Таким образом, после определения соответствующих понятий, фармаконадзор можно представить как вид деятельности по комплексной системе наблюдений, оценки и прогноза степени положительного влияния ЛП на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности и риска причинения вреда здоровью, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения ЛП.

Осуществление такой деятельности в условиях весьма быстрого приема может вызвать у практикующих врачей не только малопреодолимые затруднения,

но и серьезные сомнения в ее необходимости, что тонко подметил М. Жванецкий, правда, по другому поводу: «Когда результат не нужен, трудно процесс сделать захватывающим».

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9
- Viewpoint Part 2 The Uppsala monitoring centre. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring; 2004.
- Viewpoint Part 1 The Uppsala monitoring centre. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring; 2002.
- Xiang Y, Xie Y, Yi D. Pharmacovigilance of major pharmaceutical innovation. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2011;36(20):2831-5.
- Prakash B, Singh G. Pharmacovigilance: scope for a dermatologist. *Ind J Dermatol*. 2011;56(5):490-3. doi: 10.4103/0019-5154.87121
- Barker CI, Talbot JC, Aronson JK. Selected national pharmacovigilance websites: an analysis of contents. *Drug Saf*. 2012;35(2):141-8. doi: 10.2165/11596270-000000000-00000
- Routledge PA. 150 years of pharmaco-vigilance. *Lancet*. 1998;351:1200-1. doi: 10.1016/S0140-6736(98)03148-1
- Rich ML. Fatal case of aplastic anaemia following chloramphenicol therapy. *Ann Intern Med*. 1950;33:1459. doi: 10.7326/0003-4819-33-6-1459
- Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA*. 1969;208:2045-50. doi: 10.1001/jama.1969.03160110017004
- McCredie J. The thalidomide story. Sydney Publishing (University of Sydney, 17 January 2016).
- Randall T. Thalidomide's back in the news, but in more favorable circumstances. *JAMA*. 1990;263:1467-8. doi: 10.1001/jama.1990.03440110019002
- Кузнецов СА, составитель, главный редактор. Большой толковый словарь русского языка: А-Я / РАН. Ин-т лингв. исслед. Санкт-Петербург: Норинт; 1998. 1534 с. [Kuznetsov SA, composer, editor in chief. *Bol'shoi tolkovyi slovar' russkogo yazyka: A-Ya* [A large explanatory dictionary of the Russian language: A-Ya]. St. Petersburg: Norint; 1998. 1534 p.].
- Van Grootheest K. The dawn of pharmacovigilance. *Intern J Pharm Med*. 2003;17:195-200. doi: 10.2165/00124363-200317050-00006
- Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs – Report of CIOMS Working Group III. Geneva: WHO; 1995.
- International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Geneva, World Health Organization, 1972 (WHO Technical Report, No 498).
- Ожегов СИ; под ред. Шведовой НЮ. Словарь русского языка: Около 57 000 слов. 17-е изд. Москва: Русский язык; 1985. 797 с. [Ozhegov SI; Shvedova NYu, editor. *Slovar' russkogo yazyka: Okolo 57 000 slov* [Dictionary of the Russian language: About 57 000 words]. 17th ed. Moscow: Russkii yazyk; 1985. 797 p.].
- Abbing HDCR. Legal aspects of medical devices: Study on regulatory mechanisms for safety control. *Health Services Research*. IOS Press; 1993. P. 358-61.
- Fracchia GN, Theofilatou M (eds); Mehta U, Milstien JB, Duclos P, Folb PI. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. *Bull WHO*. 2000;78(2):170-7.
- Craven BM, Stewart GT, Khan M, Chan TYK. Monitoring the safety of herbal medicines. *Drug Safety*. 1997;7(4):209-15.
- Инструкция по сбору информации о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, средств традиционной медицины и биологически активных добавок (Утверждено 19.01.2001 г. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации). Режим доступа: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-yw/med-cmtys.htm>, свободный (дата обращения: 06.01.2017) [Instruktsiya po sboru informatsii o neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiyakh lekarstvennykh sredstv, sredstv traditsionnoi meditsiny i biologicheskii aktivnykh dobavok [Instructions for collecting information on adverse reactions of medications, traditional medicine and biologically active additives] (Approved on January 19, 2001 by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation). Access mode: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-yw/med-cmtys.htm>, free (date of circulation: 06/01/2017)].
- Лепакхин ВК, Стуров НВ, Астахова АВ. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный пациент. 2008;(8):42-6 [Lepakhin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods for detecting and recording adverse reactions to medicines in the period of their widespread use. *Trudnyi Patsient*. 2008;(8):42-6 (In Russ.)].
- Мурашко МА, Косенко ВВ, Глаголев СВ, Шипков ВГ. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах. Брошюра для специалистов здравоохранения. Москва; 2014 [Murashko MA, Kosenko VV, Glagolev SV, Shipkov VG. *Monitoring bezopasnosti lekarstvennykh preparatov v voprosakh i otvetakh. Broshyura dlya spetsialistov zdavookhraneniya* [Monitoring of drug safety in questions and answers. Brochure for health professionals]. Moscow; 2014].
- Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. *Drug Safety*. 1999;21(6):429-47. doi: 10.2165/00002018-199921060-00001