

ПРОБЛЕМА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev sokrat@irramn.ru

Бурное внедрение в медицинскую практику большого числа новых лекарственных препаратов, не всегда рациональное их использование врачами и больными делают проблему неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, т. е. их безопасного назначения, чрезвычайно актуальной. Важные показатели значимости проблемы — применение некачественных препаратов населением, сенсибилизированным к биологическим и химическим веществам, и экономические затраты.

Долгое время как врачи, так и больные полагали, что правильно, согласно показаниям, прописанный лекарственный препарат, примененный в соответствии с рекомендованными указаниями, будет целебно действовать и не вызовет неприятностей. Такая убежденность отражала веру в эффективность и достоверность процессов одобрения и контроля лекарственного препарата перед широким внедрением его в клиническую практику. На самом деле ученые давно выяснили правду о действии лекарственных препаратов, и еще в конце 60-х годов прошлого века английский Комитет по безопасности лекарственных препаратов сделал заключение о том, что нет абсолютно безвредных (entirely without hazard) фармакологически активных лекарственных препаратов. В дальнейшем эксперты ВОЗ сформулировали определение побочного действия (side effect) лекарственного препарата: любое нежелательное действие лекарственного препарата, связанное с его фармакологическими свойствами, возникающее при использовании обычных для человека доз. Дальнейшее развитие пока еще очень молодой науки — клинической фармакологии — стимулировало появление других терминов. Вначале эксперты ВОЗ утвердили термин «неблагоприятная лекарственная реакция» (adverse drug reaction): любое вредное, непреднамеренное и нежелательное действие лекарственного препарата. Позже они уточнили, что это — вредный и непреднамеренный ответ на лекарственный препарат, наблюдающийся при дозах, обычно применяемых у людей для профилактики, диагностики и лечения болезни или изменения физиологической функции, объяснив, что речь идет о прописываемых клиницистами терапевтических дозах лекарственных препаратов. Это определение не охватывало неэффективность (therapeutic failure), намеренное и случайное отравление большими дозами, а также случаи, связанные с ошибками применения и некомплаентностью (применение больным препарата в большей или меньшей дозе, нежели прописано). Обсуждался также усовершенствованный вариант дефиниции: неблагоприятная реакция на лекарственный препарат — поддающаяся оценке вредная или неприятная реакция, возникающая в период применения препарата, позволяющая прогнозировать риск дальнейшего его назначения и являющаяся показанием для профилактического или специфического лечения, или изменения дозового режима, или отмены препарата.

В дальнейшем в научной литературе получил признание еще один термин — «неблагоприятное событие/неблагоприятный случай» (adverse event/adverse experience), под которым понимают любое неблагоприятное медицинское событие, возникающее в период применения лекарственного препарата, но не

обязательно имеющее с ним причинную связь. Следовательно, неблагоприятная реакция на лекарственный препарат — это неблагоприятное событие, вызванное лекарственным препаратом. Рост внимания к интересам больного, связанным с безопасностью лечения, привел к необходимости появления еще одного термина — «неблагоприятное событие, связанное с лекарственным препаратом» (adverse drug event), охватывающего неблагоприятные реакции не только на обычные дозы лекарственного препарата, но и обусловленные не совсем правильным его применением, включая передозировку, назначение низких доз или прекращение приема. Появился термин «медикаментозная ошибка», которой считают любое предупреждаемое событие, являющееся причиной неправильного применения лекарственного препарата и ведущее к развитию неблагоприятной реакции. К предупреждаемым событиям относятся:

- Назначение непоказанного лекарственного препарата.
- Выбор неправильной дозы.
- Назначение препарата, показанного при имеющейся болезни, но противопоказанного для конкретного больного из-за генетических или этнических особенностей, возраста, наличия других заболеваний, аллергии.
- Назначение показанного препарата, но без учета потенциально отрицательного взаимодействия его с другими лекарственными препаратами, которые уже принимает больной.
- Не учитываются показания, противопоказания и риск назначения лекарственного препарата.
- Игнорирование советов врача или рекомендаций информационного листа лекарственного препарата.
- Самолечение.
- Применение нескольких препаратов (полипрагмазия) или лечение у нескольких специалистов (политерапия).

Большую роль в совершенствовании работы по выявлению неблагоприятных реакций на лекарственные препараты играет фармакологический надзор (pharmacovigilance), новое направление клинической фармакологии — наука сбора, контроля, изучения и оценки информации о неблагоприятных эффектах лекарственных препаратов, биологических продуктов, трав и традиционной медицины. Международные эксперты разработали ключевые понятия фармакологического надзора:

- Польза (Benefit) — подтвержденное лечебное действие лекарственного препарата, включая субъективную оценку больного.
- 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 лекарственного препарата (в противоположность риску).
- Риск (risk) — вероятность вреда, который может быть причинен в период клинического применения, обычно выраженная в процентах или отношении; вероятность (вероятная возможность) отрицательного случая. Также важно отметить, что при рассмотрении риска не следует ограничиваться периодом применения лекарственного препарата.

• Эффект (efficacy) — способность лекарственного препарата 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.

Широко применяемое до настоящего времени сочетание определений «польза/риск» не обеспечивает логичного и полезного контраста, поскольку конкретное лечебное действие препарата — пользу (benefit) — следует сопоставлять с конкретным повреждением, вызываемым препаратом, — вредом (harm), а вероятную возможность лечебного действия — эффективность (effectiveness) — с вероятностью вреда (risk), который может быть причинен в период применения препарата. Поэтому целесообразнее применять либо сочетание «польза/вред», либо «эффективность/риск».

Фармакологическому надзору была специально посвящена международная конференция, прошедшая в сентябре 1997 г. в г. Эриче (Италия), в которой участвовали представители 34 стран и где была принята декларация, согласно которой:

- недостатки (изъяны) в сообщениях о неблагоприятных реакциях на лекарственные препараты ведут к недоверию, дезинформации и ошибочным рекомендациям, а в итоге к сокрытию или игнорированию проблемы;

- обучение правильному применению лекарственных препаратов, включая разъяснение данных о неблагоприятных реакциях, очень важно как для больных, так и для работников здравоохранения;

- необходима система независимой экспертизы, обеспечивающая правильный сбор, всестороннюю оценку и доступность информации о неблагоприятных реакциях на имеющиеся в распоряжении лекарственные препараты;

- финансирование такой системы должно быть достаточным и обоснованным. Обмен данными по проблеме следует поощрять и поддерживать.

Применяемая терминология для больных не важна, а для решения проблемы она имеет принципиальное значение, потому что, пока мы не научимся говорить на одном всем понятном языке, это решение будет затруднительным. Нарастающий диссонанс между развивающейся наукой и консервативной клинической практикой вызывает озабоченность, поскольку в клинической практике для обозначения нежелательного действия лекарственных препаратов по-прежнему используется только один термин — «побочное действие». Более того, в последнем (16-м) издании «Справочника Видаль 2010», вся информация которого (о 2342 лекарственных препаратах) основана на официально утвержденных органами здравоохранения инструкциях и предназначена для врачей всех специальностей, фармацевтов, преподавателей и студентов медицинских вузов, практически каждая статья о лекарственном препарате содержит раздел «Побочное действие». На титульном листе Карты стационарного больного также имеется специальная графа — «Побочное действие лекарств». Поэтому в настоящее время мало у кого из практических врачей вызывает сомнение тот факт, что побочное действие лекарственных препаратов — неизбежный спутник медикаментозного лечения. При этом также мало кто знает, что же делать при столкновении с таким побочным действием, хотя действительный член АМН СССР Е.М. Тареев на пленуме Всероссийского научного общества терапевтов дал четкие рекомендации: побочное действие лекарств — это комплекс лекарственных синдромов, сложное заболевание, полный объем которого в современном виде трудно охватить, но изучать его нужно по тем же разделам, что и любое распространенное заболевание, включая этиологию, эпидемиологию, патогенез, патологическую анатомию, клиническую картину, течение, сочетание с другими заболеваниями, исходы, диагноз и дифференциальный диагноз,

лечение, профилактику, социально-гигиенические аспекты. По-видимому, такое незнание является одной из причин воздержания от подачи спонтанных (добровольных) сообщений о неблагоприятных реакциях на лекарственные препараты.

Не следует забывать и наблюдения отечественного врача Е.А. Аркина, который еще в начале прошлого века заметил, что при втирании в кожу ртутной мази у больного наряду с сыпью появлялись признаки поражения всего организма (анорексия, астенция, лихорадка), и сделал заключение: «То, что описывается под названием лекарственных сыпей, представляет собой сложный, иногда опасный для жизни болезненный процесс — лекарственную болезнь». Е.М. Тареев впервые указал на возможную этиологическую роль лекарственных препаратов в развитии коллагенозов (системных заболеваний соединительной ткани) еще в 1960 г. на I Всероссийском съезде терапевтов. В конце XX в. появились генно-инженерные биологические препараты для лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, а спустя десятилетие опубликованы сведения о более чем 800 случаях аутоиммунных заболеваний, индуцированных этими препаратами, включая разнообразные как системные (волчанка, васкулит, саркоидоз, антифосфолипидный синдром), так и органоспецифические (интерстициальное заболевание легких, увеит, неврит глазного нерва, периферическая нейропатия, рассеянный склероз и аутоиммунный гепатит) аутоиммунные процессы, ранняя диагностика которых и быстрая отмена лекарственного препарата предотвращают прогрессирование заболевания, которое в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. Поэтому лекарственно-индуцированные болезни могут быть моделью для изучения заболеваний соединительной ткани, этиология которых не установлена. Изучению таких моделей способствует и решение коллегии Министерства здравоохранения СССР, согласно которому с 1 января 1970 г. в СССР была введена в действие Международная классификация болезней, травм и причин смерти восьмого пересмотра (МКБ-8), которая уже имела специальные подразделы для кодирования неблагоприятных реакций на лекарственные препараты как заболеваний. Аналогичные подразделы имеются в ныне действующей МКБ-10. Таким образом, международным сообществом признано и документально подтверждено, что лекарственные препараты могут быть причиной болезней.

Развитие неблагоприятных лекарственных реакций, так же как недостаточная эффективность лекарственных препаратов, т. е. неблагоприятный фармакологический ответ, в значительной степени зависят от генетических особенностей больного. Поэтому разработка и применение генетических микрочипов для получения информации о носительстве конкретным больным аллельных вариантов генов, ответственных за фармакологические эффекты, намного облегчит в этом плане работу врача в будущем.

В настоящее же, с одной стороны, осуществляется постоянный пресс рекламных материалов о лекарственных препаратах, лишь немногие из которых обеспечены информацией, необходимой для их качественного назначения, а с другой — во многих инструкциях, вкладываемых в каждую коробку с лекарственным препаратом, под рубрикой «Побочное действие» через запятую перечисляются десятки неблагоприятных лекарственных реакций, наводя страх на многих больных и значительно снижая комплаентность, но весьма скудно освещая возможность безопасного применения препарата.

Таким образом, для успешного решения в XXI в. проблемы неблагоприятного действия лекарственных препаратов, а по сути их безопасного применения, необходимо направить усилия медицинской общественности на то, чтобы доктора прописывали лекарства, о которых достаточно знают, чтобы лечить болезни, о которых они знают не меньше, у людей, о которых знают многое.

Поступила 09.09.10