

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Национальные и международные законодательные и нормативные акты.



РОМАНОВ Борис Константинович,
доктор медицинских наук, профессор
каф. фармакологии фарм.ф-та

Современная фармакотерапия:

- **высокоактивная** («агрессивная», но много ОТС),
 - **обезличенная** (официальная, «перегрузка» MR),
 - **вариабельная** (старение популяции, экофакторы),
 - **комбинированная** (поли -терапия, -прагмазия),
 - **глобализованная** (расовые, и иные отличия).
- сопровождается высоким риском НЛР.**

Поэтому - во всем мире все больше внимания стало уделяться вопросам безопасности лекарственных средств.



Масштаб проблем безопасности ЛС

оценивается результатами фармако-эпидемиологических исследований:

В США: 3,5-8,8 млн. пациентов ежегодно госпитализируется вследствие НПР, а 100-200 тыс. больных ежегодно погибает.

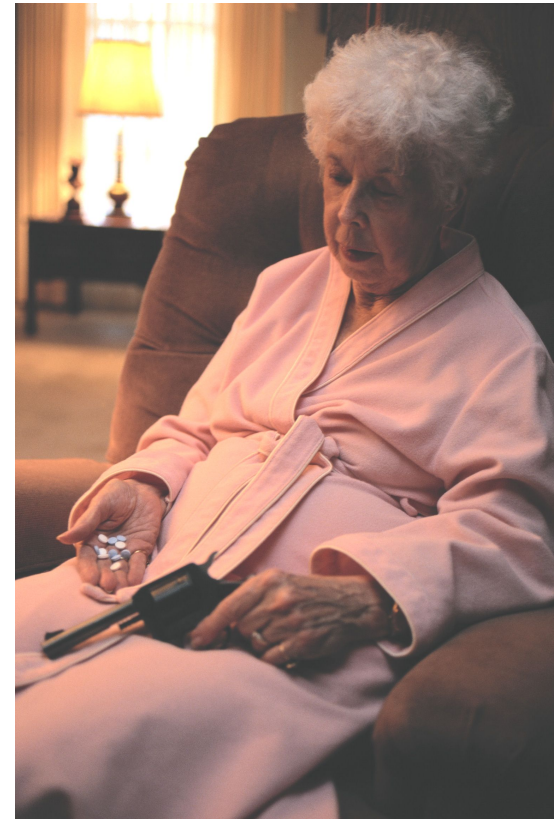
Во Франции: 1,3 млн. пациентов с НПР в год, из них 33% - серьезные и в 1,4% - летальные; около 10% госпитализированных – из-за НПР.

В ФРГ: НПР – причина госпитализации у 5,8% больных.

Контроль безопасности ЛС
– это выявление, анализ и
предупреждение любых
возможных проблем,
связанных с ЛС
(медицинских и иных).

Медицинские проблемы, связанные с ЛС.

1. Нежелательные побочные реакции (НПР).
2. Off-label (не по инструкции); и Unlicensed (у детей) drug.
3. Некачественные ЛС и фальсификаты.
4. Острые и хронические отравления.
5. Злоупотребления ЛС.
6. Неблагоприятные взаимодействия ЛС.
7. Смертность, вызванная ЛС.



Типы НПР (классификация ВОЗ)

<p>Тип А - дозозависимые ПР, ~ 75% всех НПР (>1:100), невысокая летальность.</p>	<p>Фармакологические и токсикологические побочные эффекты - абсолютная и относительная передозировка.</p>
<p>Тип В - дозозависимые, ~ 25% всех НПР (<1:1000), высокая летальность.</p>	<p>Иммунопатии, энзимопатии, НПР неизвестного генеза</p>
<p>Тип С – НПР вследствие длительной терапии. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция, подавление выработки эндогенных веществ.</p>
<p>Тип D – отсроченные эффекты. Диагностика еще более затруднительна.</p>	<p>Мутагенность, канцерогенность, тератогенность.</p>

Применимость методов выявления НПР

Метод \ Частота НПР	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,02 %	0,02-0,001%	< 0,001 %
	Метод спонтанных сообщений	-	+	++	++	++
Спонтанные сообщения на уровне ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	+	++
Интенсивное мониторингирование в стационаре	-	-	++	++	+	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	+	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+
Клинические исследования (фаза III-IV)	++	+	-	-	-	-

- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

Методы, оптимальные для выявления НПР

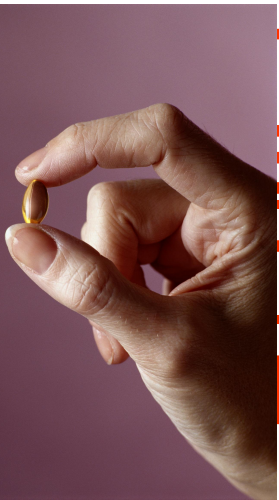
Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
<p>КИ (фаза III-IV)</p>	<p>Метод спонтанных сообщений</p>	<p>Исследования типа «случай-контроль»</p>	<p>Исследования типа «случай-контроль»</p>
<p>Когортные исследования</p>	<p>Мониторинг выписываемых рецептов</p>	<p>Когортные исследования с длительным наблюдением</p>	<p>Метод учета записей о больном</p>
<p>Мониторинг выписываемых рецептов</p>	<p>Исследования типа «случай-контроль»</p>	<p>Анализ заболеваемости и потребления ЛП</p>	
<p>Спонтанные сообщения</p>	<p>Данные регистров заболеваний</p>	<p>Метод учета записей о больном</p>	
<p>Экспериментальные исследования на животных</p>	<p>Метод учета записей о больном</p>	<p>Долговременный мониторинг выписываемых рецептов.</p>	

Цель системы контроля безопасности
– это снижение заболеваемости и
смертности, вызываемых ЛС.




Безопасность ЛП должна изучаться
на всех этапах его «жизни» на рынке

так как (даже после тщательно проведенных ДКИ и КИ) **ОДНО**
ТОЛЬКО официальное разрешение на

применение **НЕ**
ЕТСЯ ГАРАНТИЕЙ **ЕГО**
БЕЗОПАСНОСТИ **ДЛЯ ВСЕХ**
ПЬЮЩИХ



Этапы исследования безопасности ЛС:

- ДКИ**  Вероятность предсказания переносимости человеком – 65-70%)
- КИ**  Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ -GLP
выявляют риск НПР $\geq 1\%$)
при 2000 наблюдений
- Послерегистрационные исследования**  (выявляют риск НПР $>0,02\%$)
при 3,255 млн.наблюдений

Для чего нужна фаза-4 ?

В связи с тем, что ДКИ и КИ не позволяют выявить весь спектр возможных НПР, очевидна необходимость продолжения исследований безопасности

Пример: Аспирин – 39 лет применения для выявления гастродуоденотоксичности (1899 – 1938 гг.), и еще 20 лет на то, чтобы признать этот факт.

С этой целью во многих странах стали создаваться национальные центры и службы по контролю безопасности лекарств.

ФАРМАКОНАДЗОР

Развитие систем контроля безопасности ЛС

США:

1906 г. - Харли Вашингтон Вайли - “Бюро Химии” (с 1931 г. - FDA).

1952 г. – Департамент по изучению дискразий крови, вызываемых лекарствами.

1960 г.- FDA утверждает и спонсирует программу по мониторингу НПР.

СССР:

1936 г. – Резолюция Бюро Ученого мед.совета Наркомата ЗО РСФСР «**О порядке испытания новых лекарственных средств** и методик, которые могут представлять опасность для здоровья и жизни человека».

1969 г. – Отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств при МЗ (*выявление, анализ, отчетность в МЗ*).

1973 г. – Отдел утвержден как Всесоюзный орг-метод центр (**ВЦПДЛ**) – до 1991 г.

ФРГ:

1958 г. – Комиссия по лекарствам Германского медицинского общества начала учитывать и оценивать сообщения о НПР от врачей и фармацевтов.

Великобритания:

1963 г. – Комитет по безопасности лекарств при МЗ.

1964 г. – «программа желтых карт» - спонтанных добровольных сообщений

Франция:

1973 г. – 6 региональных центров Фармаконадзора (с 1984 года – 29 центров).

1980 г. – законодательная обязанность врачей и фармацевтов сообщать о НПР.

Китайская Народная Республика:

1998 г. – создание SDA (State Drug Administration) - государственного органа контроля качества ЛС (аналог EMEA в Евросоюзе и FDA в США).

Национальные центры контроля безопасности

Включенные в структуру контрольно-разрешительных систем, регламентирующих обращение ЛС:

США, Канада, Австралия, ФРГ, Франция, Китай (Департамент Безопасности ЛС), Япония, Российская Федерация (ЦККиСЛС; ФГУ «НЦ ЭСМП» + 5 филиалов) и др.

Входящие в структуру контрольно-разрешительной системы, но располагающиеся на базе университетов или больниц:

Южно-Африканская Республика, Новая Зеландия, Хорватия, Индонезия и др. Опыт их работы показывает, что такая система обеспечивает высокий уровень фармаконадзора в стране.

Децентрализованные системы:

Франция (региональное расположение центров – по провинциям),

Смешанные системы:

Великобритания – единый НЦ КБЛ, входящий в структуру контрольно-разрешительной системы + 5 региональных университетских центров, стимулирующих активность мед.учреждений.

Япония – единый НЦ КБЛ + назначенные МЗ «контролирующие больницы» (выявляют НПР) + 2477 «контролирующих аптеках» (выявляют НПР на ОТС).

Комбинированные системы:

В Канаде, Новой Зеландии и в штате Аризона США – центры КБЛ функционируют и как информационные центры по токсикологии.

Международное сотрудничество в области **контроля безопасности ЛС**

1962 г. (через 9 месяцев после выявления «талидомидовой эпидемии») – **Международная программа по безопасности ЛС ВОЗ.**

1967 г. – Всемирная ассамблея здравоохранения приняла **Резолюцию по созданию международной системы мониторинга лекарств (WHA 20.51)**

1967 г. – Создан **Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств** (в настоящее время в Программе воз участвуют 72 страны , еще 8 стран являются ее ассоциативными членами) – более 3 млн. сообщений о НПР в базе данных (рассылки сообщений – Alerts, электронные – Vigimed).

1982 г. – начало выпуска информационных писем ВОЗ (WHO Newsletters).

1996 г. – сайт Программы ВОЗ – www.who-umc.org

Рекомендации по совершенствованию службы контроля безопасности ЛП

1. **Повышение уровня компетенции** мед.и фарм.работников – введение в программы обучения студентов и на ФПДО.
2. **Разработка государственной политики** и программы действий в области контроля безопасности лекарств.
3. **Обеспечение финансирования**, достаточного для функционирования Федерального и региональных центров контроля лекарственной безопасности.
4. **Разработка, принятие и выполнение законодательных и регулирующих положений** в области Фармаконадзора, закона о лекарствах и других нормативных актов в области безопасности лекарств.

Литература

- **А. В. Астахова, В. К. Лепяхин.** Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. ЭКСМО, 2008.
- Рейхарт Д.В. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Литтерра, 2007.
- А. Б. Зборовский И. Н. Тюренков Ю. Б. Белоусов Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств, МИА, 2008.