

Формулярная система в медицине

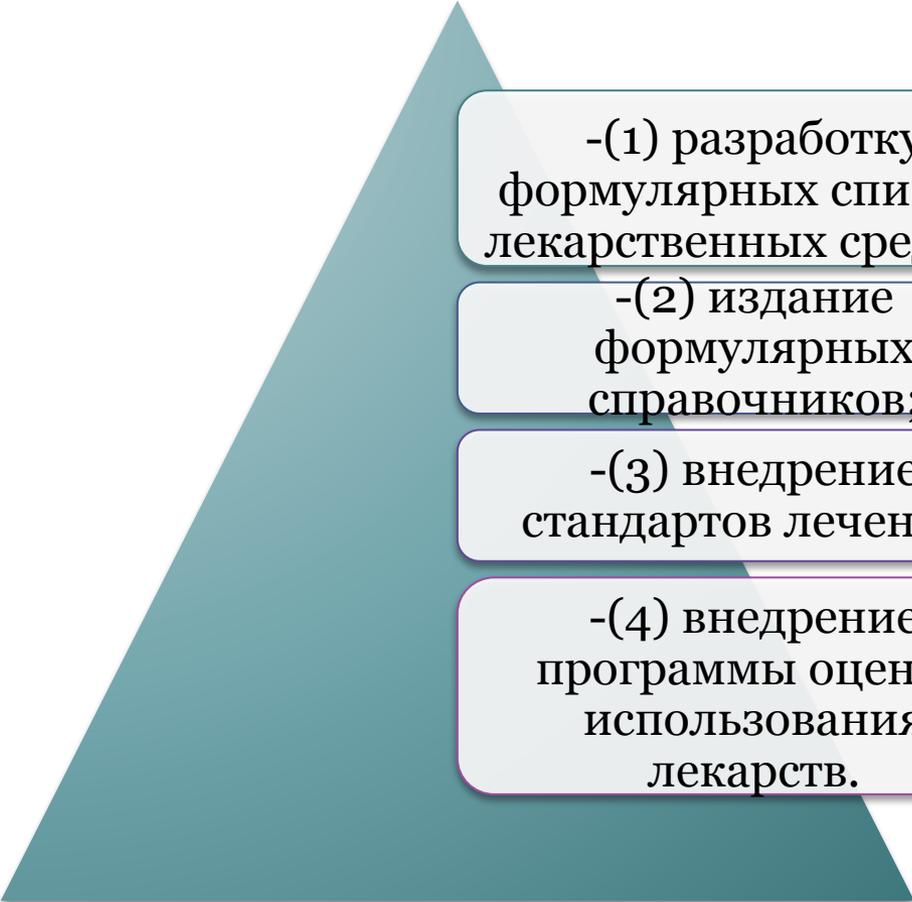
... в бюджете здравоохранения любого государства основная статья расходов, до 70%, приходится на обеспечение потребностей в различных лекарственных средствах.



Формулярная система (англ. formulary – свод правил) – это обязательный стандарт лечения, основанный на доказательной медицине, в котором в единое целое сведены последние достижения медицины и который позволяет врачу найти нужное лекарство при любой патологии у своего больного, свести к минимуму ошибки при проведении лекарственной терапии, а также снизить зависимость от узких специалистов.

- **Формулярная система – это система выбора лекарственного средства в ежедневной практике врача, которая должна (по возможности) быть свободна от внешних воздействий и коммерческого давления, в том числе и со стороны медицинских страховых компаний.**

Формулярная система существует для нужд практического врача, а также предполагает:



-(1) разработку формулярных списков лекарственных средств;

-(2) издание формулярных справочников;

-(3) внедрение стандартов лечения;

-(4) внедрение программы оценки использования лекарств.

Формулярные списки

лекарственных средств.

Составление формулярных списков является первым и наиболее важным этапом улучшения снабжения и назначения лекарств,

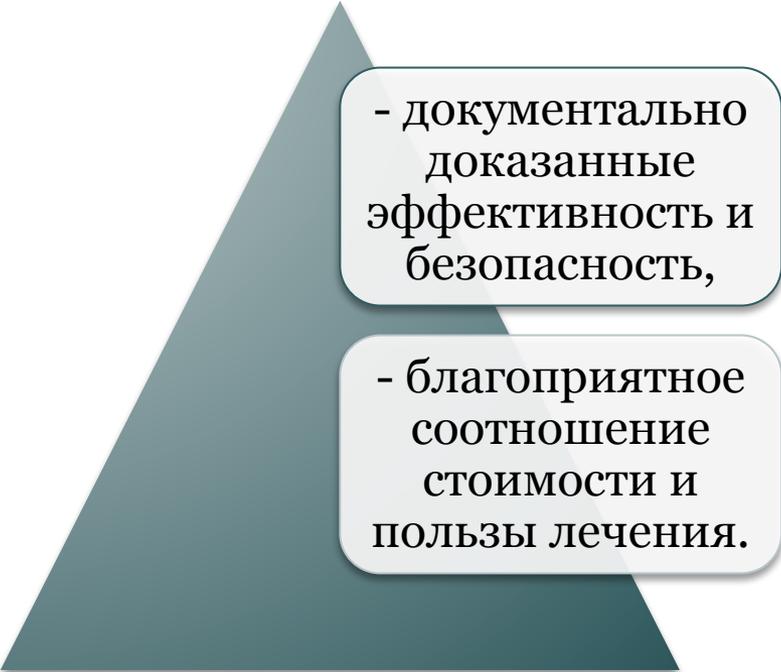


поскольку закупки лекарственных средств, их хранение, учет, распределение и назначение определяются совокупностью индивидуальных препаратов, находящихся в системе.

Формулярные списки лекарственных средств формируются экспертным советом соответствующего уровня, так называемым «формулярно-терапевтическим комитетом» и становятся основой для разработки стандартов лечения.

В формулярные списки отбираются лекарственные средства разных фармакотерапевтических групп с учетом демографических и эпидемиологических факторов, анализа структуры заболеваемости, потребности в лекарствах лечебно-профилактических учреждений и населения.

Основные критерии для включения лекарственного средства в формулярные списки:



- документально доказанные эффективность и безопасность,

- благоприятное соотношение стоимости и пользы лечения.

По своему составу формулярные списки близки к перечню жизненно важных лекарственных средств, но отличаются от него ограничительным характером в отношении закупок и использования.

Формулярные справочники (или формуляры) лекарственных средств.

- Важная роль при отборе препаратов для формулярных списков принадлежит источникам информации о лекарственных средствах.
- В качестве источников информации для составления формуляров используются:

(1) независимые и объективные справочные издания и компьютерные базы данных по лекарственным средствам

(5) сведения о серьезных побочных эффектах, поступающие в национальные и международные центры по изучению побочного действия лекарственных средств.

(2) результаты многоцентровых контролируемых клинических испытаний, а также

(4) результаты фармакоэкономической оценки,

(3) метаанализы менее крупных клинических исследований,

Таким образом, формулярная⁹
система - это комплекс методов,
направленных на обеспечение

качества
продукции и
экономичности
использования
материальных
ресурсов

качества
продукции
(с учетом
конкретных
условий).



- Формулярная система динамична, поскольку требуется регулярный пересмотр формулярных списков, справочников и стандартов лечения на основе новой, объективной клинической информации
- и данных, полученных при проведении программ мониторинга побочных эффектов и оценки использования лекарственных средств.
- В нашей стране формулярная система представлена «Федеральным руководством по использованию лекарственных препаратов».

Формулярная система ни в коем случае не отменяет диагностические и лечебные аспекты искусства врачевания.

Тем не менее, ясно, что в 99 % случаев врач фактически должен принимать типовые, однообразные решения по выбору лечения для конкретного больного сразу после постановки диагноза.

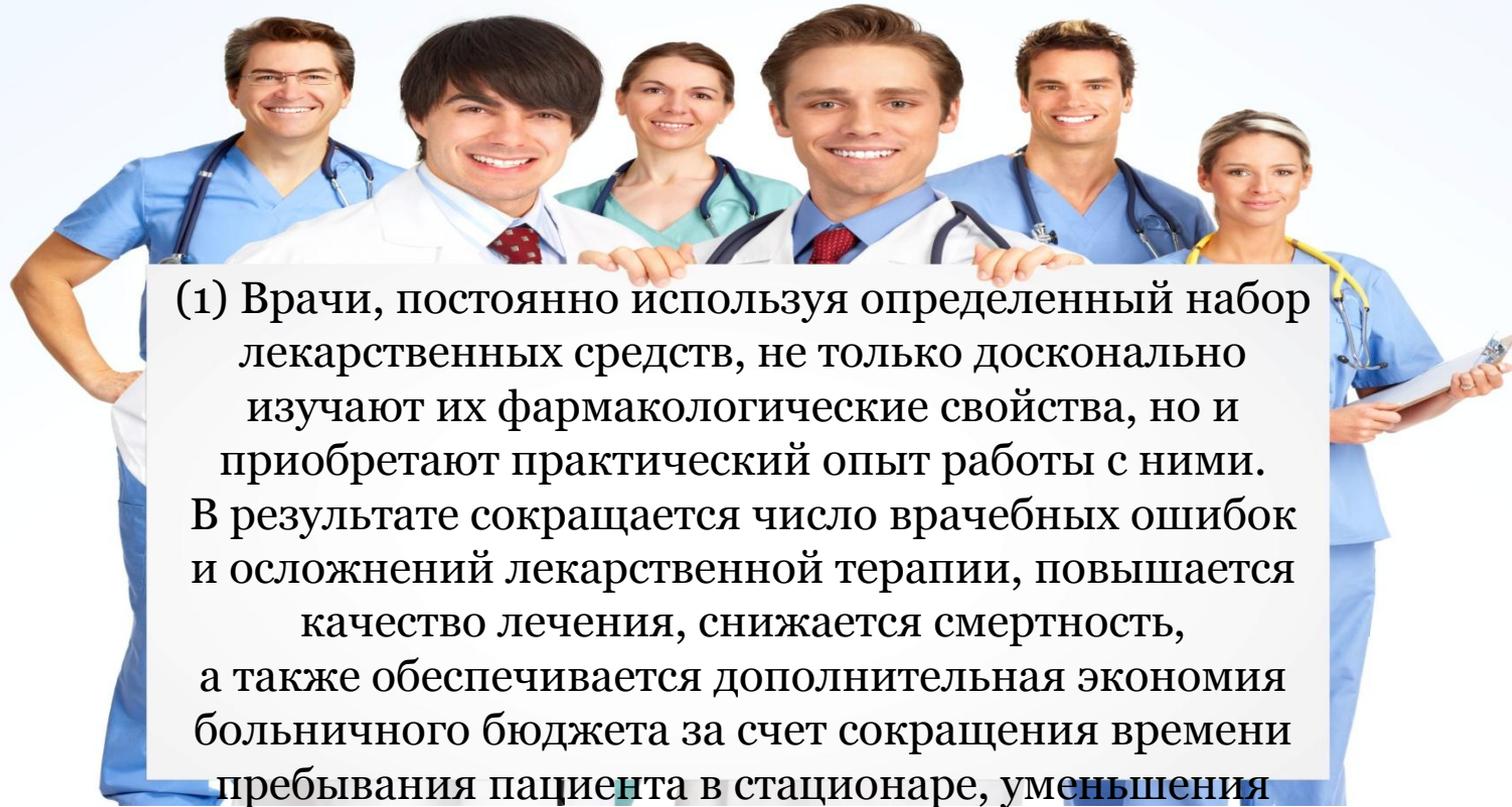
Лишь в очень редких ситуациях (не более 1 из 100) врачу приходится формировать терапевтическую тактику, выходящую за рамки общепринятых представлений о лекарственной терапии того или иного заболевания.

Очень важно еще раз отметить, что все принципы и рекомендации формулярной системы основываются на (!) принципах доказательной медицины,

т.е. на анализе результатов применения препаратов у огромного числа больных.

На самом деле с помощью формулярной системы врач опирается в своей каждодневной работе на колоссальный опыт медицинского сообщества - решение об эффективности и безопасности того или иного вида терапии принимается на основании метаанализа данных, накопленных при лечении сотен тысяч больных.

Функции формулярной системы относительно «конкретного врача».



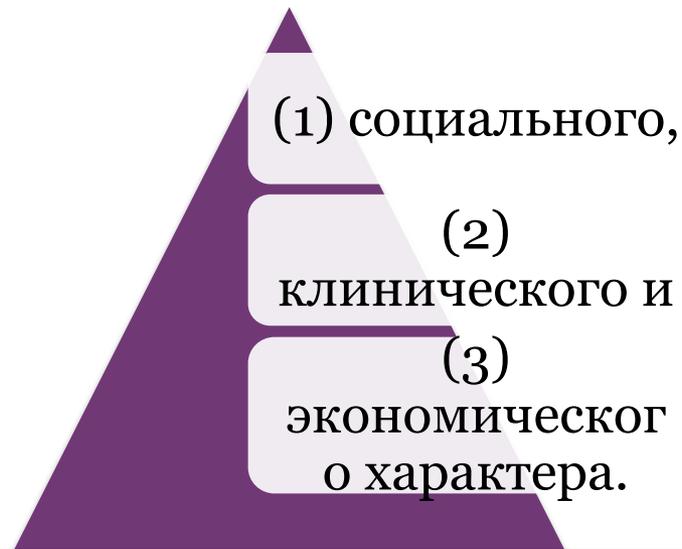
- (1) Врачи, постоянно используя определенный набор лекарственных средств, не только досконально изучают их фармакологические свойства, но и приобретают практический опыт работы с ними. В результате сокращается число врачебных ошибок и осложнений лекарственной терапии, повышается качество лечения, снижается смертность, а также обеспечивается дополнительная экономия больничного бюджета за счет сокращения времени пребывания пациента в стационаре, уменьшения числа повторных госпитализаций и затрат, связанных с лечением осложнений медикаментозной терапии.

(2) Работа в рамках формулярной системы заставляет врачей задумываться о ценах на лекарственное средство



(3) учит оценивать источники информации и устанавливать взаимоотношения с производителями и дистрибьюторами фармацевтической продукции.

Функции формулярной системы относительно «системы здравоохранения». Внедрение формулярной системы направлено на решение задач



Введение ограничительных формулярных списков лекарственных средств обычно распространяется на государственный сектор здравоохранения, где они могут помочь в осуществлении важного «принципа социальной справедливости», обеспечивающего доступность основной медицинской, в том числе лекарственной, помощи всему населению.

Закупка ограниченного количества тщательно отобранных препаратов с генерическими названиями позволяет,

во-первых, рациональнее использовать бюджетные средства,

во-вторых, проводить тендеры, получать скидки у постоянных поставщиков.

Меньшее количество наименований лекарств также приводит к сокращению затрат,

связанных с их хранением и транспортировкой.

Формулярная система может рассматриваться как оптимизация фармакотерапии при рационализации процесса отбора лекарственных средств с целью увеличения терапевтической отдачи от затрат на их закупку.

Заключение.

- Таким образом, основными функциями формулярной системы являются:

(1) гарантия обеспечения больных качественным лечением;

(2) определение и разработка проблемно-ориентированных и совершенных методов рациональной фармакотерапии распространенных заболеваний;

(3) определение наиболее клинически и экономически эффективных и безопасных лекарственных препаратов;

(4) обеспечение контроля правильности использования препаратов и принятия мер по предотвращению и исправлению ошибок фармакотерапии;

(5) широкое распространение объективной доказательно обоснованной медико-фармацевтической информации среди всех участников процесса здравоохранения;

(6) ведение системного профессионального образования.



- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП; до 2011 года — «ЖНВЛС», Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства) — перечень лекарственных препаратов, утверждаемый Правительством Российской Федерации в целях государственного регулирования цен на лекарственные средства.
- Задачей государственного регулирования цен на лекарственные средства является повышение доступности лекарственных средств для населения и лечебно-профилактических учреждений.

- Перечень ЖНВЛП содержит список лекарственных средств под международными непатентованными наименованиями и охватывает практически все виды медицинской помощи, предоставляемой гражданам Российской Федерации в рамках государственных гарантий, в частности:

скорую медицинскую
помощь,

стационарную помощь,

специализированную
амбулаторную и
стационарную помощь,

а также включает в себя
значительный объём
лекарственных средств,
реализуемых в
коммерческом секторе.

Кроме того, Перечень ЖНВЛП служит основой для разработки региональных перечней субъектов Российской Федерации и формулярных перечней лекарственных средств медицинских организаций стационарного типа.



Он сформирован с использованием международной Анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — АТХ (англ. *ATC — Anatomical Therapeutic Chemical classification system*).

С 2012 года действует Перечень ЖНВЛП, утверждённый Распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. № 2199-р.

В 2013, 2014 и до 1 марта 2015 года, согласно Распоряжению № 1378-р от 30.07.2012, перечень ЖНВЛП остался неизменным.



- С 1 марта 2015 года вступил в действие перечень ЖНВЛ на 2015 год, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 30 декабря 2014 года №2782-р.
- Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) утверждается правительством страны в целях госрегулирования цен на препараты, целью которого ставится повышение доступности препаратов для населения и лечебно-профилактических учреждений.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Действие ЛС, обуславливающее фармакотерапевтический эффект, называют *основным*, или *главным*.

Ему могут сопутствовать закономерно или неожиданно появляющиеся дополнительные эффекты: индифферентные (а иногда даже терапевтически полезные) или нежелательные, а в ряде случаев опасные для здоровья.

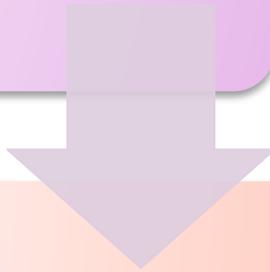
Характер сопутствующих эффектов следует оценивать в соответствии с конкретной клинической ситуацией.



Так, способность атропина уменьшать секрецию слюнных и бронхиальных желез при назначении его для премедикации в анестезиологической практике расценивают как желательный эффект, а при использовании препарата в качестве спазмолитика - как нежелательный.

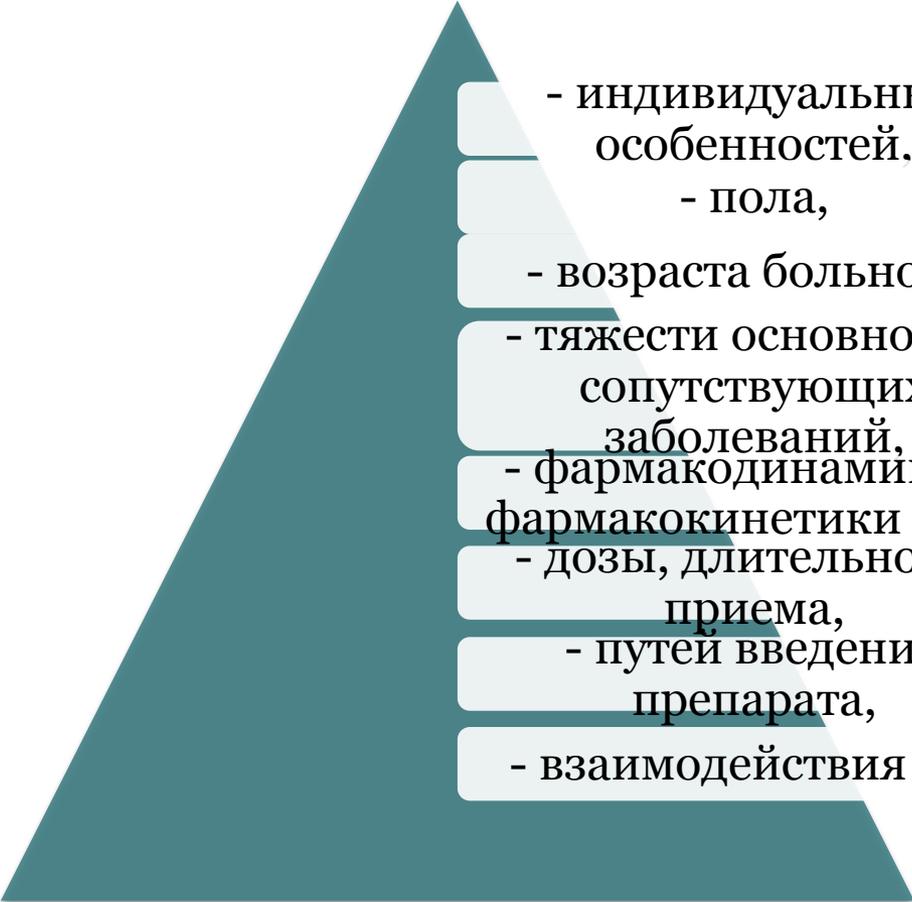
Отдельные эффекты ЛС имеют нежелательный характер всегда, независимо от клинической ситуации (например, рвота при приеме сердечных гликозидов, ulcerогенный эффект глюкокортикоидов, салицилатов и т.п.).

Согласно определению ВОЗ,
к *нежелательным (неблагоприятным)*
лекарственным реакциям относят любую
реакцию на ЛС, вредную и
нежелательную для организма,
возникающую при его назначении для
лечения, диагностики и профилактики
заболеваний.

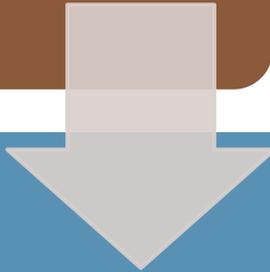


Считают, что нежелательные
реакции развиваются у 4-29%
больных, принимающих различные
лекарственные препараты.

Частота возникновения НЛР в первую очередь зависит от:

- 
- индивидуальных особенностей,
 - пола,
 - возраста больного,
 - тяжести основного и сопутствующих заболеваний,
 - фармакодинамики и фармакокинетики ЛС, -
 - дозы, длительности приема,
 - путей введения препарата,
 - взаимодействия ЛС.

Нежелательная лекарственная реакция
- причина обращения к врачу у 2-3%
пациентов.



Наиболее частой причиной
госпитализации таких больных
становятся нежелательные
реакции при приеме сердечных
гликозидов, НПВС,
глюкокортикоидов, диуретиков,
гипотензивных ЛС и
антикоагулянтов непрямого
действия.

У больных, находящихся на лечении в стационаре, НЛР возникают в 10-20% случаев, а примерно у 3-12% пациентов из-за НЛР удлиняется срок госпитализации.

НЛР становятся причиной смерти примерно 0,27% больных в стационарах.

При внутривенном введении ЛС тяжелобольным этот показатель может превышать 1,5%.

У пациентов стационаров НЛР развиваются чаще всего при использовании антибиотиков, диуретиков, препаратов калия, анальгетиков, транквилизаторов и противодиабетических средств.

Наиболее частые причины летальных исходов, связанных с НЛР, - желудочно-кишечные кровотечения и язвы желудка

(при применении глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов прямого и непрямого действия),

другие виды кровотечений (при использовании антикоагулянтов, цитостатиков),

апластическая анемия (при назначении хлорамфеникола, фенилбутазона, препаратов золота, цитостатиков),

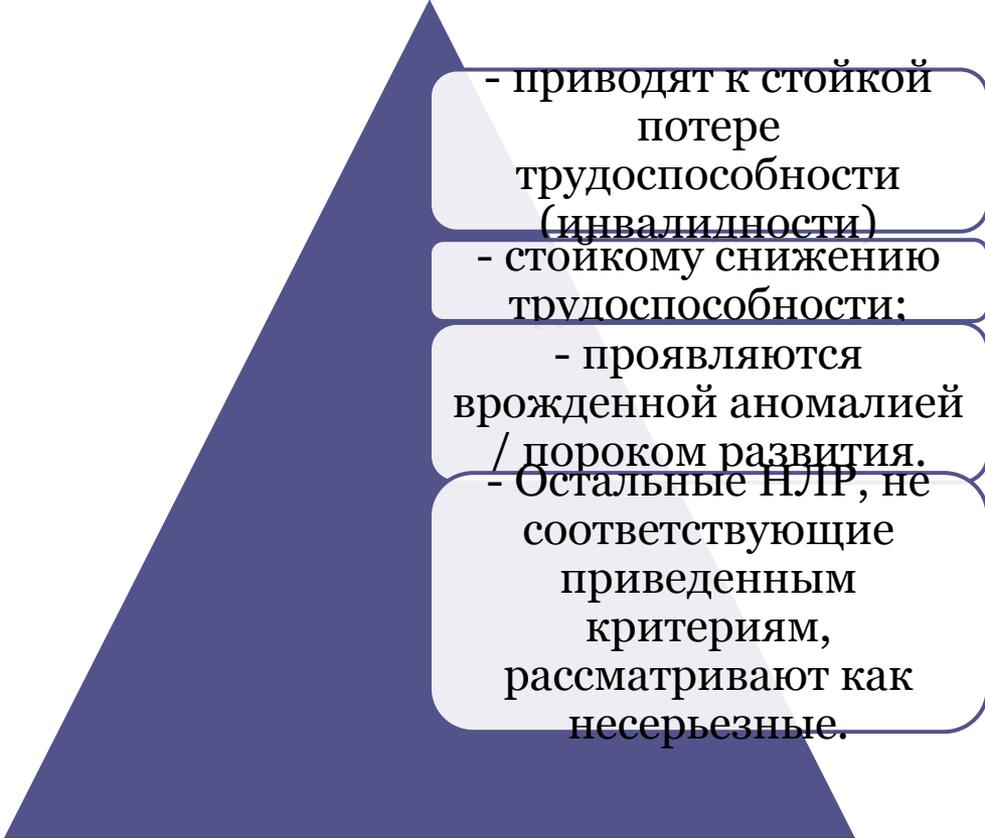
поражения печени (при приеме хлорпромазина, изониазида, тетрациклина),

поражения почек (НПВС, аминогликозиды),

снижение резистентности к инфекциям (цитостатики, глюкокортикоиды), аллергические реакции (препараты пенициллина, местные анестетики).

По степени тяжести НЛР разделяют на серьезные и несерьезные.

Серьезные НЛР - это любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти, требуют госпитализации или ее продления:



- приводят к стойкой потере трудоспособности (инвалидности)

- стойкому снижению трудоспособности;

- проявляются врожденной аномалией / пороком развития.

- Остальные НЛР, не соответствующие приведенным критериям, рассматривают как несерьезные.

Различают также *неожиданные* НЛР - реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкциях по применению ЛС и их не ожидают (неизвестная реакция на ЛС).

Существует причинно-следственная связь между вредом для здоровья человека и применением ЛС.

Иногда встречается термин «нежелательная (неблагоприятная) лекарственная реакция» - синоним термина «нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция».

Более широким по смыслу термином, признанным экспертами ВОЗ, считается «нежелательное (неблагоприятное) явление (НЯ)» (*adverse drug event*) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения ЛС и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь.



Оно может только совпадать по времени с приемом препарата, но если врач установил причинно-следственную связь между вредом здоровью и применением ЛС, неблагоприятное (нежелательное) явление становится неблагоприятной (нежелательной) побочной реакцией.

Термин «побочный эффект» не считается официальным и общепринятым.

Разные авторы толкуют термин «побочные эффекты» по-разному. Одни под побочными эффектами понимают фармакодинамические эффекты ЛС, не относящиеся к основному (терапевтическому) действию ЛС.

Другие под побочными эффектами понимают все эффекты ЛС, не относящиеся к основному (терапевтическому), включая и аллергические реакции.

- Однако вне зависимости от названных нюансов в определениях побочные эффекты, наносящие вред здоровью, могут расцениваться как НПР.

Побочные эффекты бывают:

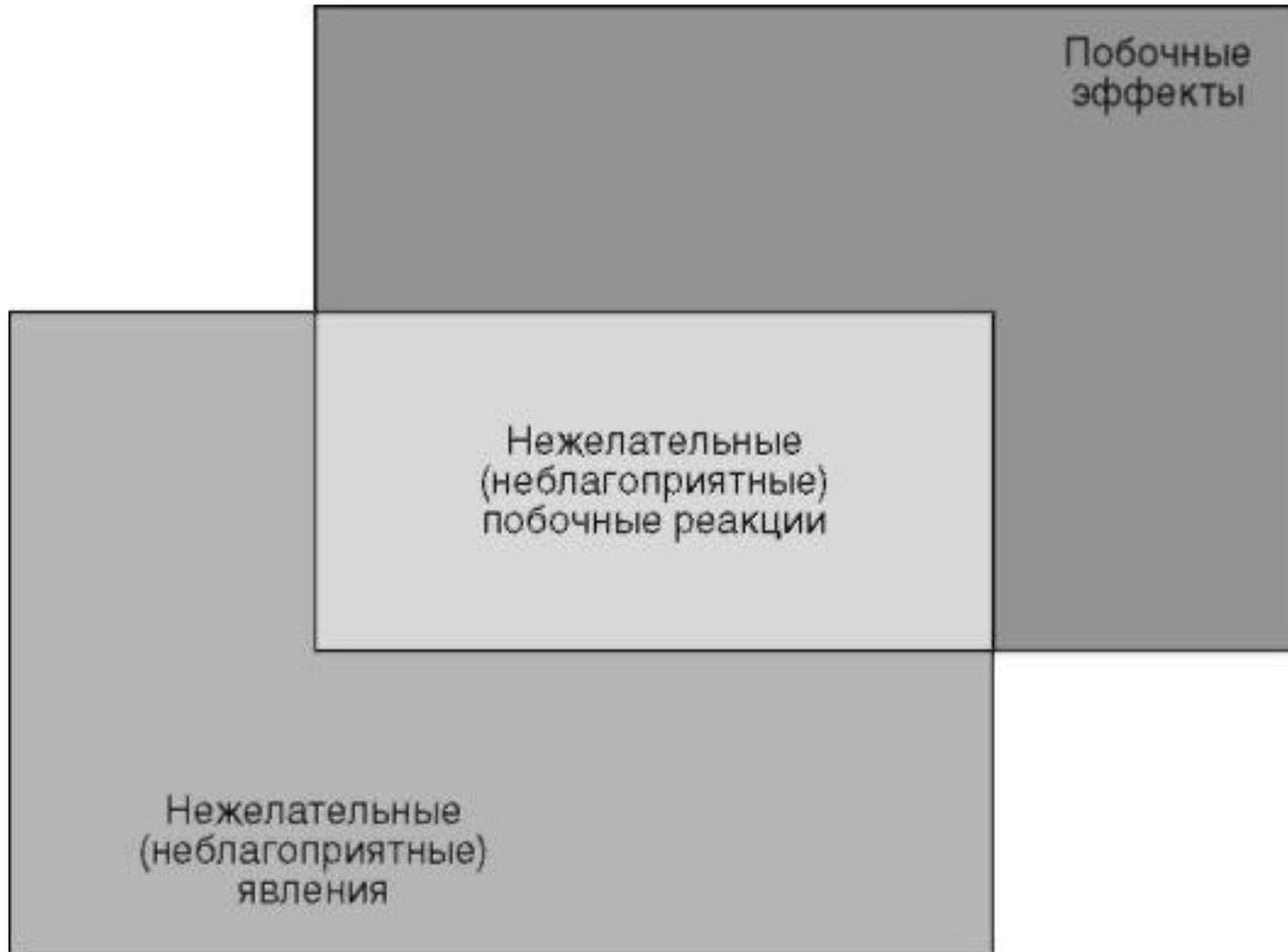
- «полезными» - «положительные» побочные эффекты или «положительное» побочное действие.
- Следует особенно отметить, что термин «НПР» относится именно к организму человека (больного), а термин «побочный эффект» - к ЛС.
- Отсюда следует, что некорректной является формулировка «НПР аторвастатина», правильнее - «НПР при применении аторвастатина», но в то же время формулировка «побочные эффекты аторвастатина» будет верной.

Термин «побочное действие» фигурирует как отдельная рубрика в инструкции по медицинскому применению ЛС или ТКФС, однако в ней обычно описываются именно НПР при применении того или иного ЛС.



Таким образом, официальным можно считать термин «НПР», который и рекомендуется экспертами ВОЗ для использования, а упрощенную схему терминов, касающихся безопасности ЛС, можно представить на следующем рисунке.

Схема взаимоотношения терминов



Врачу также необходимо знать еще два официально принятых экспертами ВОЗ термина:

- непредвиденные (неожиданные) побочные реакции - это реакции, сведения о природе и тяжести которых отсутствуют в инструкции по медицинскому применению ЛС или ТКФС и их не ожидают, т.е. речь идет о неизвестной реакции на ЛС;

- серьезные побочные реакции - это любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти;

- требуют госпитализации или ее продления;

- приводят к стойкой потере трудоспособности (и/или инвалидности)

- стойкому снижению трудоспособности; являются врожденной аномалией/пороком развития.

- Именно при развитии подобных НПР необходимо оповещать уполномоченного федерального (национального) органа исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения.

Общепринятой считают классификацию НЛР, принятую экспертами ВОЗ.

Тип А (предсказуемые реакции) - результат фармакологического действия ЛС.

Реакции типа А возникают часто, зависят от дозы (частота и тяжесть увеличиваются при повышении дозы).

Этих реакций часто можно избежать путем подбора индивидуальной дозы для каждого больного.

Такие реакции обычно воспроизводят и изучают в условиях эксперимента, они обычно известны и описаны в инструкции по применению ЛС.

Летальность от реакций типа А относительно низка.

НЛР типа А могут быть связаны с проявлением специфической активности ЛС и развиваются из-за того, что чувствительные к ним рецепторы локализируются во многих органах и тканях.

Типичным примером рецепторов, имеющих различную органную локализацию, можно считать холино- и адренорецепторы.

- Так, например, при назначении м-холиноблокаторов (атропиноподобные ЛС) в качестве спазмолитиков, помимо снижения тонуса гладкой мускулатуры ЖКТ, наступают также нарушения функций сердца (тахикардия), глаза (паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления) и другие, которые в данном случае по своей значимости имеют характер нежелательного действия.

Иногда НЛР типа А возникают из-за отсутствия у ЛС избирательности действия на определенные типы рецепторов.

Например, пропранолол оказывает противоаритмический и антиангинальный эффекты путем блокады β -адренорецепторов сердца и одновременно с этим может вызывать бронхоспазм (блокада β -адренорецепторов бронхов)

НЛР типа А, даже неопасные, иногда ограничивают использование ЛС.

Так, усиленная экскреция натрия под влиянием фуросемида полезна при лечении АГ, а возникающую при этом гипокалиемию можно нивелировать назначением соответствующей диеты и препаратов калия.



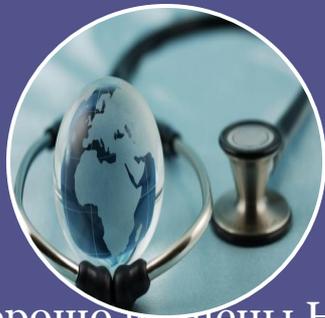
Однако коррекция электролитных нарушений, возникающих при использовании фуросемида в сочетании с сердечными гликозидами - весьма трудная задача.



НЛР типа А цитостатической природы, возникающие при приеме некоторых ЛС (например, цитостатиков), носят системный характер, что проявляется поражением многих тканей организма.



Вместе с тем цитотоксические НЛР могут носить избирательный характер (например, поражение слухового или вестибулярного аппарата аминогликозидами, развитие катаракты при длительном лечении хлорохином, гепатотоксическое действие моноацетилгидразина - продукта биотрансформации изониазида)



Хорошо изучены НЛР типа А при приеме ЛС, блокирующих биологически важные тиоловые ферменты (органических соединений мышьяка, сурьмы, ртути), ингибиторов MAO, антихолинэстеразных препаратов.



Степень тяжести этих НЛР пропорциональна дозе, и они наблюдаются закономерно у всех пациентов.



НЛР типа А при назначении антибактериальных препаратов могут быть обусловлены интоксикацией, развивающейся при массовой гибели бактерий-возбудителей инфекции (реакция Яриша при лечении сифилиса препаратами группы пенициллина).





Кроме того, к НЛР типа А при приеме антибактериальных ЛС также относят дисбактериоз,



Дисбактериоз - нарушение видового и /или количественного состава сапрофитной микрофлоры человека (сапрофитные микроорганизмы встречаются на поверхности кожи, в полости рта, кишечнике, во влагалище)



Суперинфекцию и нарушения витаминного баланса, обычно возникающие при лечении антибиотиками и широкого спектра действия.



При развитии НЛР типа А, отмена ЛС требуется не всегда, часто достаточно снизить дозу для полного купирования или значительного ослабления НЛР.

Тип В (непредсказуемые реакции) - реакции, возникающие у небольшого числа больных, не зависящие от дозы препарата, более редкие, чем реакции типа А, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и сложны для изучения (трудно воспроизводимы в условиях эксперимента).

НЛР типа В наиболее часто имеют иммунологическую природу и возникают у больных с предрасполагающими факторами, прежде всего наличием у больного atopических или аллергических заболеваний (атопической формы БА, дерматита, экземы, аллергического ринита, пищевой аллергии).

К НЛР типа А относятся аллергические реакции всех типов (I, II, III, IV), возникающие при применении ЛС.

Однако чаще всего НЛР типа В представлены аллергическими реакциями I типа (гиперчувствительность немедленного типа или анафилактические реакции):

- крапивницей,

- ангионевротическим
отеком,

- анафилактическим
шоком.



Наиболее аллергенными ЛС считают бета-лактамы, антибактериальные препараты, местные анестетики, фитопрепараты.

Особый вид НЛР типа В - редкие, но опасные для жизни синдром Лайелла и Стивенса-Джонсона, которые относят к реакциям гиперчувствительности замедленного типа.

Синдром Лайелла (эпидермальный некролиз) проявляется выраженной интоксикацией, сочетающейся с тотальным поражением кожи и характеризуется высокой летальностью (до 70%).

Синдром Стивенса-Джонсона также проявляется выраженной интоксикацией, но поражение кожи носит очаговый характер и при этом в процесс всегда вовлекаются слизистые оболочки губ, полости рта и

Летальность при развитии синдрома Стивенса-Джонсона составляет 30%.

Чаще всего синдром Лайелла и Стивенса-Джонсона развиваются при введении ЛС с сульфонамидной структурой (сульфаниламиды, гипогликемические ЛС - производные сульфонил-мочевины, диуретики).

При развитии НЛР типа В всегда необходима отмена ЛС, назначать повторно данное ЛС или близкие по химической структуре препараты таким пациентам запрещено.

Тип С («химические» реакции) - реакции, возникающие при длительном приеме ЛС.

Часто они проявляются развитием толерантности, лекарственной зависимости, синдромом отмены.

Особым видом НЛР типа С считают *лекарственную зависимость*.

Широко известно развитие зависимости к психостимуляторам, наркотическим анальгетикам, барбитуратам и другим средствам с психотропными свойствами.

Лекарственная зависимость приводит к появлению у пациентов эмоциональных расстройств, изменяет их социальную адекватность и сопровождается органическими поражениями и нарушениями хромосомного аппарата.



Потенциальный риск развития лекарственной зависимости, по крайней мере психической, существует не только при приеме психотропных средств, но и при лечении холиноблокаторами, ненаркотическими анальгетиками (парацетамолом, фенацетином).

- Еще один вариант реакции типа С - *синдром отмены*, как правило, возникающий при внезапном прекращении приема ЛС.
- Так, подобная отмена клофелина может привести к гипертоническому кризу (ГК),
- хинидина - к тяжелым аритмиям,
- антиангинальных препаратов - к приступу стенокардии,
- антикоагулянтов - к тромбозам.

Typ D - это отсроченные НЛР, возникающие через несколько месяцев и даже лет после отмены ЛС.

В их основе лежит мутагенность, канцерогенность, нарушения репродуктивной функции, тератогенность, обусловленные предшествующим приемом ЛС.

Влияние некоторых препаратов на *генетический аппарат* потенциально может иметь значение в патогенезе канцерогенеза.

Однако пока эта проблема остается неразрешенной, хотя мутагенные свойства обнаружены у многих ЛС (андрогены, хлороформ, глюкокортикоиды, цитостатики, эпинефрин, эстрогены, нитриты, нитрофураны, витамины).

Тератогенные и эмбриотоксические влияния ЛС на человека относят к числу наименее изученных.

Тем не менее большинство ЛС при беременности (особенно в ее ранние сроки) следует назначать только по строгим показаниям.

Тип E - лекарственная устойчивость, часто встречающаяся во врачебной практике, хотя иногда бывает трудно провести границу между устойчивостью и сниженной чувствительностью к препарату.



Лекарственную устойчивость следует считать НЛР только в том случае, когда отсутствие эффекта от препарата не преодолевается увеличением дозы или эффект проявляется только в дозе, вызывающей НЛР.

В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности к препарату.

НЛР, как правило, чаще проявляются у определенных групп пациентов, которые можно отнести к группам риска развития НЛР.

- НЛР чаще возникают при увеличении дозы и длительности применения ЛС, особенно при приеме препаратов с узким терапевтическим диапазоном (не относится к реакциям типа В).

- НЛР развиваются чаще и протекают тяжелее у детей и лиц старческого возраста из-за возрастных особенностей.

- Так, у детей в первые годы жизни и лиц старческого возраста несовершенны физиологические механизмы элиминации ЛС, снижено их связывание с белками плазмы, а также может быть изменена чувствительность биохимических систем эффекторных органов.
- - НЛР чаще развиваются у больных с патологией органов, принимающих участие в метаболизме и экскреции ЛС.



При заболеваниях печени чаще наблюдают НЛР после приема препаратов, подвергающихся биотрансформации в печени (фенитоин, лидокаин, пропранолол, фенилбутазон, морфин, барбитураты, антикоагулянты для приема внутрь, многие диуретики, алкалоиды спорыньи).



Кроме того, при заболеваниях печени повышается чувствительность ЦНС к угнетающим эффектам морфина, паральдегида, хлорпромазина, ингибиторов MAO.

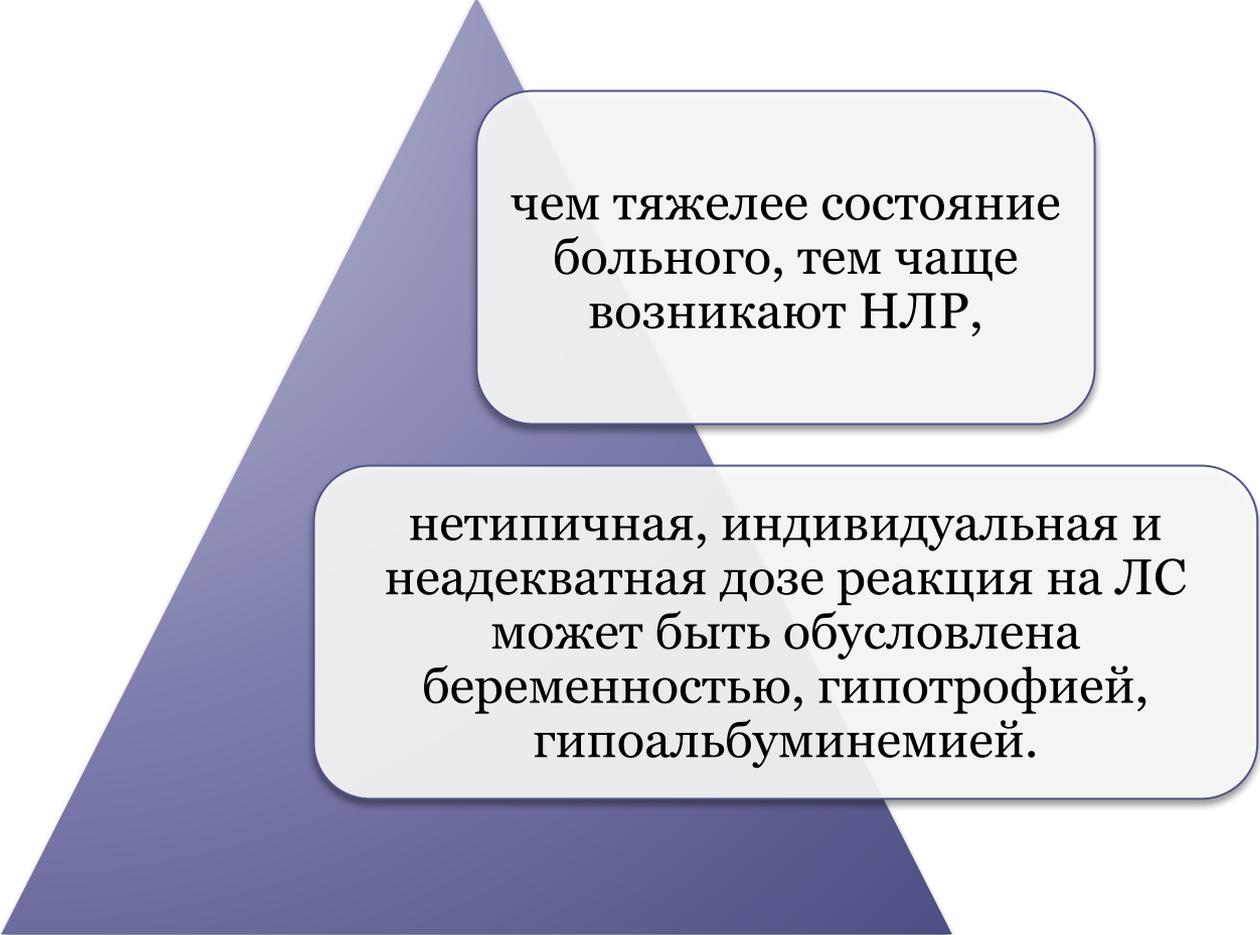
Патология почек также может существенно изменять фармакокинетику ЛС, преимущественно выводящихся почками.

К таким средствам относят дигоксин, производные нитрофурана, аминогликозиды, этакриновую кислоту, фуросемид, цефалоспорины.

У больных с патологией почек возможно повышение концентрации этих препаратов в крови и усиление их основного и нежелательного действия.

При уремии повышается чувствительность ЦНС к действию барбитуратов и наркотических анальгетиков, возрастает возбудимость миокарда.

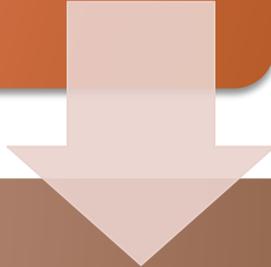
У больных в тяжелом состоянии, связанном с основным или сопутствующим заболеванием, риск развития НЛР увеличивается:



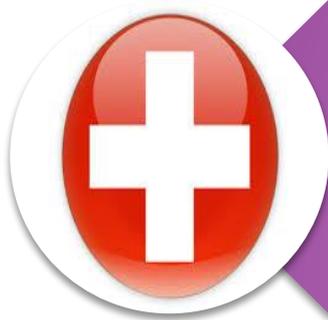
чем тяжелее состояние
больного, тем чаще
возникают НЛР,

нетипичная, индивидуальная и
неадекватная дозе реакция на ЛС
может быть обусловлена
беременностью, гипотрофией,
гипоальбуминемией.

В частности, при снижении концентрации альбумина в крови повышен риск интоксикации ЛС с кислыми свойствами, образующими в норме фармакологически инертные комплексы с белками.



К таким препаратам относят фенитоин, глюкокортикоиды, клофибрат, сульфаниламиды, антикоагулянты непрямого действия.



НЛР может быть обусловлена генетическими особенностями пациента.



Выявление причин подобных нетипичных реакций, исследование их патогенетических механизмов - задача фармакогенетики.



В этих случаях чаще всего имеет место генетически детерминированная скорость метаболизма того или иного ЛС.

Частота НЛР возрастает по мере увеличения количества одновременно назначаемых препаратов, в том числе и при полипрагмазии (необоснованное применение большого числа ЛС).

Патогенез НЛР, возникающих при комбинированном использовании ЛС, способных взаимодействовать друг с другом в организме, весьма сложен.

Термином «парамедикаментозные нежелательные реакции» обозначают проявления, не связанные с действием самого действующего вещества.



Они могут быть обусловлены свойствами наполнителя препарата (наиболее часто красителя или «отдушки»), психогенными факторами (после знакомства с инструкцией к применению ЛС).

- Особенно часто парамедикаментозные побочные действия возникают после замены препарата известной фирмы на идентичный, выпускаемый другой фармацевтической компанией.
- Мониторинг НЛР - сфера деятельности государственной системы фармаконадзора, которая существует практически во всех государствах, включая РФ.

Сообщения о НЛР должны быть оформлены в виде специально разработанного извещения, которое направляют в соответствующий Региональный центр мониторинга безопасности ЛС или напрямую в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС Научного центра экспертизы средств медицинского применения.



Фармаконадзор - научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НЛР или любых других проблем, связанных с ЛС.

МЕТОДЫ МОНИТОРИНГА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Мониторинг лекарственных осложнений проводят различными методами, предпочтение конкретному из них отдают в зависимости от специфики каждого региона.

Наиболее универсальными считают постмаркетинговые исследования, активное мониторинг стационаров и метод спонтанных сообщений.

В России принята официальная форма извещения о развитии побочных эффектов.

Менее популярными, но не менее результативными, считают рецептурный мониторинг, литературные метаанализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования и др.

Основной метод Федерального центра - метод спонтанных сообщений. Он заключается в добровольном информировании практикующими врачами о предполагаемом побочном действии лекарств.

Сообщения предоставляются на единой форме бланка- извещения о побочных эффектах, содержащей необходимую информацию для верификации спонтанных сообщений.

К сожалению, у данного метода есть ряд недостатков: низкий показатель регистрации побочных эффектов (не более 2% от общего числа лекарственных осложнений), а также личное предубеждение сообщающего.

Этот метод в России наиболее широко распространён.



Пост маркетинговые клинические исследования, как правило, проводят по инициативе фирм-производителей.



Изучение безопасности при их проведении чрезвычайно редко становится основной задачей исследования, но, как правило, её оценивают в соответствии с требованиями качественной клинической практики (GCP).



Этот метод даёт возможность определить встречаемость побочных реакций, но он позволяет лишь эпизодически выявлять редкие побочные реакции.

Активный мониторинг стационара проводят в форме ретроспективного и перспективного анализа.

Такое исследование предполагает сбор демографических, социальных и медицинских данных и выявление всех побочных реакций.

Эта методика довольно дорогостоящая, требует привлечения специалиста - клинического фармаколога, отнимает весьма много времени для работы с архивом или врачом.

Этот метод позволяет оценить частоту развития лекарственных осложнений, а также зависимость от длительности проведения мониторинга.

Полученные в ходе такого анализа данные применимы только в конкретном лечебно-профилактическом учреждении.

Суть рецептурного мониторинга заключается в сопоставлении числовой и качественной характеристики развившейся побочной реакции с количеством назначений ЛС по выписанным рецептам.

Этот метод незаменим в случае, когда в сжатые сроки необходимо выявить побочные реакции конкретного препарата, а также когда необходимо выявить осложнения, возникающие при приёме новых лекарств.

Метаанализ - статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований и используемый для оценки фармакоэпидемиологических данных безопасности лекарств.



Это самый простой и дешёвый метод, который широко распространён за рубежом.

Анализ единичных клинических случаев, описанных в медицинской печати, не представляет полной информации, а служит лишь дополнением к проведённым исследованиям в случае выяснения причинности побочной реакции.

Так, согласно данным, полученным в ходе анализа спонтанных сообщений (их около 2,5 тыс.), поступивших в большинстве случаев от медицинских работников, максимальное число ошибок (около 75%) допущено врачами при комбинированной терапии в результате полипрагмазии.

В 20% случаев, описанных в сообщениях, больные получали 12 лекарственных препаратов одновременно, примерно в 41% - 8 ЛС.

Другими причинами развития побочных реакций и нежелательных эффектов были недооценка сопутствующих заболеваний и неправильная дозировка ЛС.

Более чем в 70% случаев побочные нежелательные эффекты можно было предупредить.

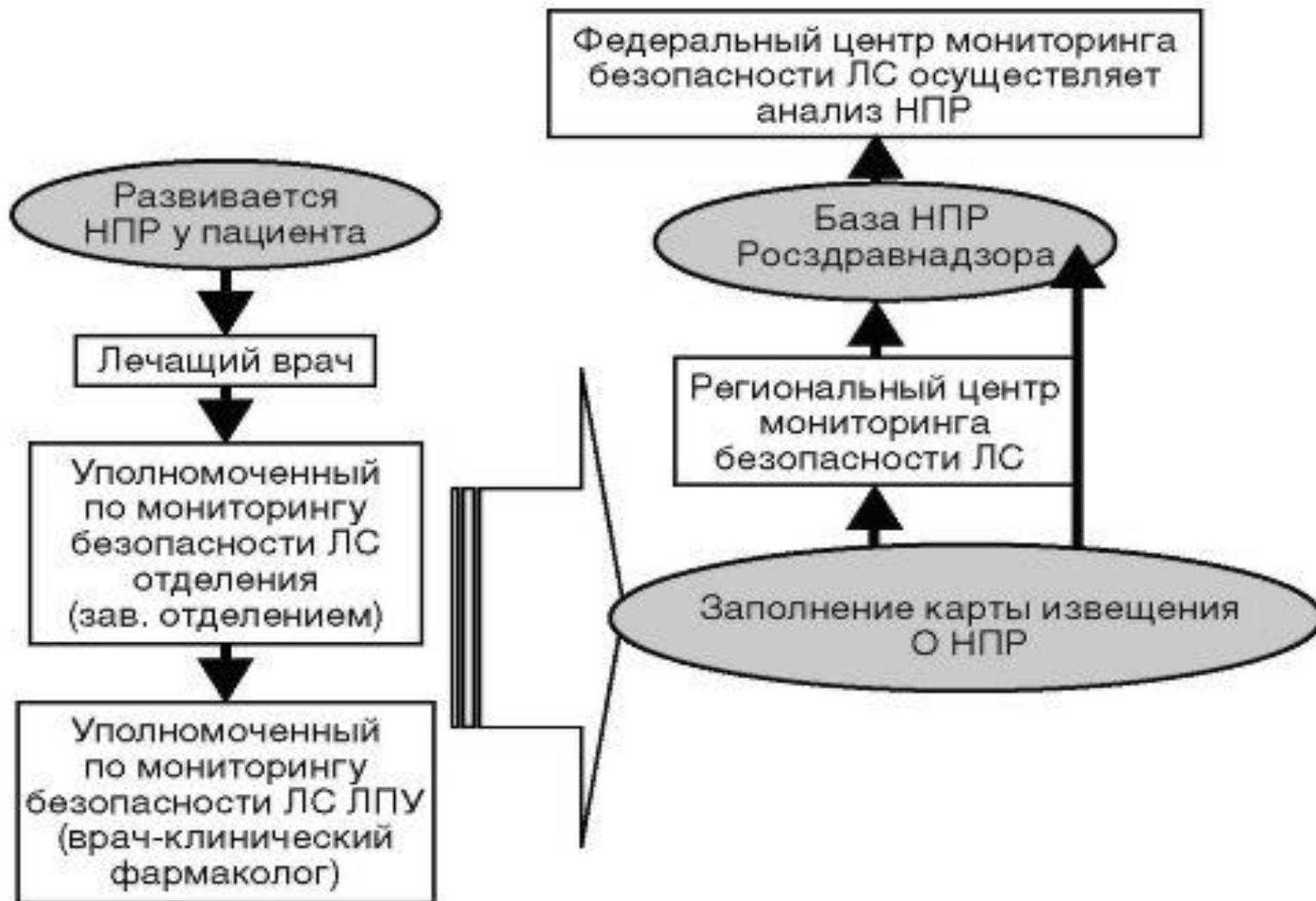
В 79% случаев спонтанные сообщения содержали данные о развитии серьёзных лекарственных осложнений вследствие ошибок врачей, примерно 4% из них закончились летальным исходом.

Наибольшее количество серьёзных лекарственных осложнений проявилось развитием аллергических реакций (более 22%), в том числе анафилактического шока, синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла, отёка Квинке, бронхоспазма и появлением различных высыпаний.

Как и кого практикующий врач должен информировать о развитии неблагоприятных побочных реакций?

- В России чаще всего используется следующая ориентировочная схема информирования о развитии НПР.

Ориентировочная схема информирования о развитии неблагоприятных побочных реакций



- В случае развития НПР (при этом врач оценил, что причинно-следственная связь «ЛС-НПР» определенная или вероятная)
- врач обращается к уполномоченному по мониторингу безопасности ЛС отделения (назначается приказом главного врача ЛПУ, обычно им является заведующий отделением),
- который, в свою очередь, после консультации с уполномоченным по мониторингу безопасности ЛС ЛПУ (назначается приказом главного врача ЛПУ, обычно им является врач - клинический фармаколог ЛПУ или заместитель главного врача по лечебной работе).

Затем уполномоченный по мониторингу безопасности ЛС отделения оформляет специально разработанную карту-извещение о развившейся НПР,

которая должна быть направлена (по факсу или электронной почте) в соответствующий Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, а тот заносит информацию из карты-извещения в специально созданную электронную базу Росздравнадзора.

- Анализ полученных данных осуществляет Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Научного центра экспертизы средств медицинского применения (Москва, 127051, Петровский бульвар, д. 8. Тел. (495)-234- 61-04, факс: (499)-190-34-61, e-mail: ADR@regmed.ru),
- на который в России возложены функции фармаконадзора.
- Этот центр на основании анализа информации о развившихся НПР выходит с предложениями в Росздравнадзор об отмене регистрации ЛС (или запрете на использование партии ЛС),
- внесении изменений в инструкции по медицинскому применению и ТКФС или рассылке по ЛПУ информационных писем о новых данных по безопасности применяемых ЛС
- (эти письма также содержат конкретные рекомендации для врача в связи с появившейся новой информацией о безопасности ЛС).