

# Нежелательные побочные реакции и фармаконадзор. Good Pharmacovigilance Practices

А.Л.Хохлов

Профессор, зав. кафедрой  
клинической фармакологии с курсом  
ИПДО ЯГМА

# Проблема безопасности лекарств

- В последние годы повсеместно в мире увеличивается число случаев неожиданной неэффективности ЛС (при правильном выборе и применении препарата), что чаще всего связано с применением фальсифицированных или субстандартных препаратов.
- Органы фармаконадзора страны являются ответственной структурой за своевременное информирование врачей и пациентов о возможных побочных реакциях и разработку специальных программ по оптимизации безопасного использования лекарств.

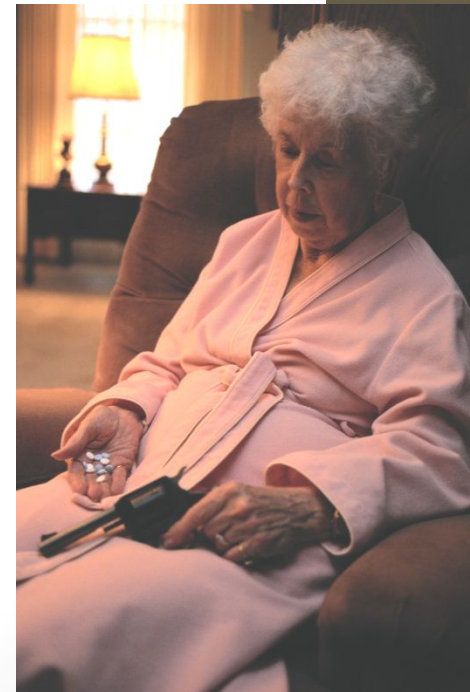
# Контроль Безопасности ЛС

## ЭТО выявление, анализ и предупреждение любых проблем, связанных с ЛС (медицинских и иных)

The importance of Pharmacovigilance, WHO, 2002.

## Медицинские проблемы ЛС

- Нежелательные побочные реакции  
(НЯ ЛС в терапевтических и токсических дозах)
- Неблагоприятные взаимодействия ЛС
- «Off-label drug» и «Unlicensed drug»  
(назнач. ЛС не по инструкции, ЛС для взрослых – детям и др.)
- Злоупотребления ЛС и смертность от ЛС
- Некачественные ЛС и фальсификаты ЛС



# Определение

- Побочный эффект –любое явление при назначении ЛС или его отмене, не связанное с целями лекарственной терапии
- Нежелательное явление – любое неблагоприятное явление на фоне ЛС вне зависимости связи с приемом ЛС
- Неблагоприятная реакция возникает в случаях связи с приемом ЛС, является вредным и непредсказуемым ответом
- Токсические эффекты

# Компетенция ответственности за безопасность ЛС:

до XVII-XVIII века - врач  
первые законы об ответственности за  
ошибки в лечении заболеваний



XVIII - XIX вв. - врач и провизор

с XX в. - врач (ЛПУ), провизор (аптека), и  
производитель (поставщик)

**Регуляция и контроль:** потребители и  
государство + «заинтересованные» лица

# Масштаб проблемы безопасности ЛС

**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.

4-е место среди причин заболеваемости !



# Факторы риска развития НПР

- Полипрагмазия
- Пожилой возраст
- Пол
- Заболевания выделительных органов
- Фармакогенетические нарушения
- Патологические состояния

# Пути снижения риска нежелательных лекарственных взаимодействий

- Ограничивать одновременное назначение нескольких ЛС, особенно у детей и пожилых.
- При назначении препаратов с низкой терапевтической широтой действия необходима консультация клинического фармаколога, использование справочной литературы о возможности индукции или ингибирования цитохрома P450, др. ФД и ФК взаимодействий.
- Рациональное использование диеты, оценка значения фактора курения и употребления алкоголя.



# Возможные классификации НПР

- По механизму действия
- По тяжести
- По частоте развития
- По группам лекарственных средств
- По характеру поражения органов и систем
- Ожидаемые и непредвиденные
- Предотвратимые и неотвратимые

# Количество пациентов, которое требуется для выявления побочных реакций

Ожидаемая частота побочного эффекта	1 случай	2 случая	3 случая
1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13000
1:3000	30000	48000	65000

# Определение вероятности побочного эффекта

- **Определенная.** Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей
  - возникают в период приема ЛС (связаны по времени);
  - не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений;
  - регрессируют после отмены ЛС;
  - возникают вновь при повторном назначении ЛС.
- **Вероятная.** Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей
  - возникают в период приема ЛС (связаны по времени);
  - вряд ли могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений;
  - регрессируют после отмены ЛС;
  - ответная реакция на повторное назначение ЛС неизвестна.
- **Возможная.** Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей
  - возникают в период приема ЛС (связаны по времени);
  - могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений;
  - реакция после отмены ЛС неясная.
- **Сомнительная.** Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей
  - четко не связаны с приемом ЛС;
  - могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений.
- **Условная.** Клинические проявления ПД, включающие нарушения лабораторных показателей, с трудом поддаются оценке. Необходимы дополнительные данные для оценки или полученные данные в настоящее время анализируются. Не подлежит классификации. Сообщения о подозреваемом ПД нельзя оценить, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

## Определение причинно-следственных связей лекарство - ПД (алгоритм Naranjo С. А. 1981)

- определенная - 9 и более баллов;  
вероятная - 5-8 баллов;  
возможная - 1-4 балла;  
сомнительная - 0 и менее баллов.

# Классификация НПР по механизму действия (Royer R.J.)

- Тип А – дозозависимые реакции
- Тип В – дозозависимые реакции
- Тип С – эффекты длительного приема
- Тип D - отсроченные эффекты

# Типы нежелательных реакций на ЛС

- А – частые, предсказуемые, могут наблюдаться у любого индивида
- В – нечастые, непредсказуемые, встречаются только у чувствительных людей
- С – лекарственная зависимость
- D – канцерогенные и тератогенные эффекты

# Характеристика НПР типа «А»

- Обусловлены фармакологическими свойствами ЛС
- Частые (70-75% всех НПР)
- Предсказуемы
- Могут наблюдаться у любого индивидуума



# Примеры НПР типа «А»

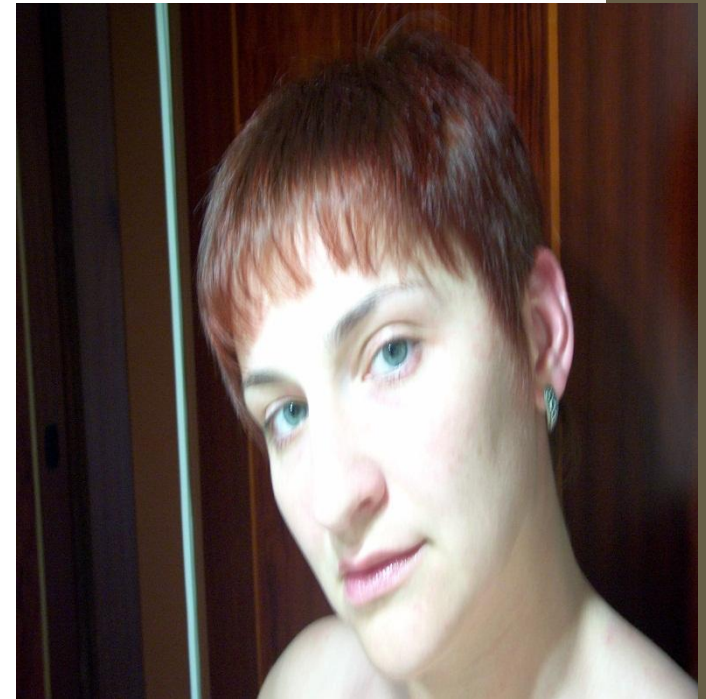
- Обычные фармакодинамические побочные эффекты
- Токсичность, обусловленная абсолютной или относительной передозировкой
- Вторичные эффекты





# Характеристика НПР типа «В»

- Не связаны с фармакологическими свойствами ЛС
- Нечастые (20-25% всех НПР)
- Непредсказуемы
- Встречаются только у чувствительных людей



# Примеры НПР типа «В»

- Аллергические реакции
- Фармакогенетические побочные эффекты (ферментопатии)
- Идиосинкразия



# Характеристика НПР типа

## «С»

- Развиваются при длительном применении ЛС
- Редкие
- Чаще предсказуемы

### ***Примеры:***

- Толерантность
- Лекарственная зависимость
- Синдром отмены

# Характеристика НПР типа

## «D»

- Отсроченные эффекты, возникают через месяцы и годы после лечения
- Редкие
- Чаще непредсказуемы

### *Примеры:*

- Канцерогенные
- Мутагенные
- Тератогенные
- Влияющие на репродуктивную функцию

# Степень тяжести НЯ

Легкая (Mild) – легко переносимое проявление, не влияющее на обычную активность больного.

Умеренная (Moderate) – дискомфорт, вызывающий некоторое нарушение повседневной деятельности

Тяжелая (Severe) – невозможность выполнения повседневной деятельности

Очень тяжелая (Very severe) – значительное нарушение функций, несмотря на симптоматическую терапию

# Серьезные НПР

К серьезным НПР (SAE) относят любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы препарата

- приводят к смерти;
- представляют угрозу для жизни;
- требуют госпитализации или ее продления;
- приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности /инвалидности;
- являются врожденной аномалией/пороком развития;
- являются злокачественным новообразованием;
- приводят к развитию лекарственной зависимости;
- являются важным медицинским событием

# Случаи госпитализации, не относящиеся к SAE

- Плановая госпитализация, не связанная с предметом исследования и задокументированная в исходной ИРК
- Госпитализация по социальным показаниям
- Госпитализация для проведения выборочных процедур в процессе исследования

# Классификация НПР по частоте развития

- Частые – чаще 1:100 (случай/назначение)
- Не частые – менее 1:100
- Редкие – менее 1:1000
- Очень редкие – менее 1:10000



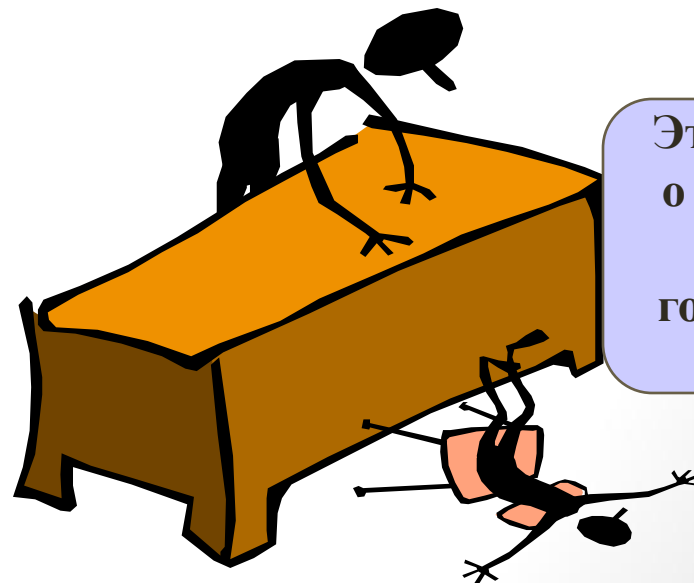
# Классификация побочных реакций в зависимости от исхода

- А - выздоровление без последствий;
- В - выздоровление с последствиями;
- С - без перемен;
- D - смерть в результате приема ЛС;
- Е - смерть, возможно, связана с ЛС;
- F - причина смерти неизвестна.

# Что есть что?

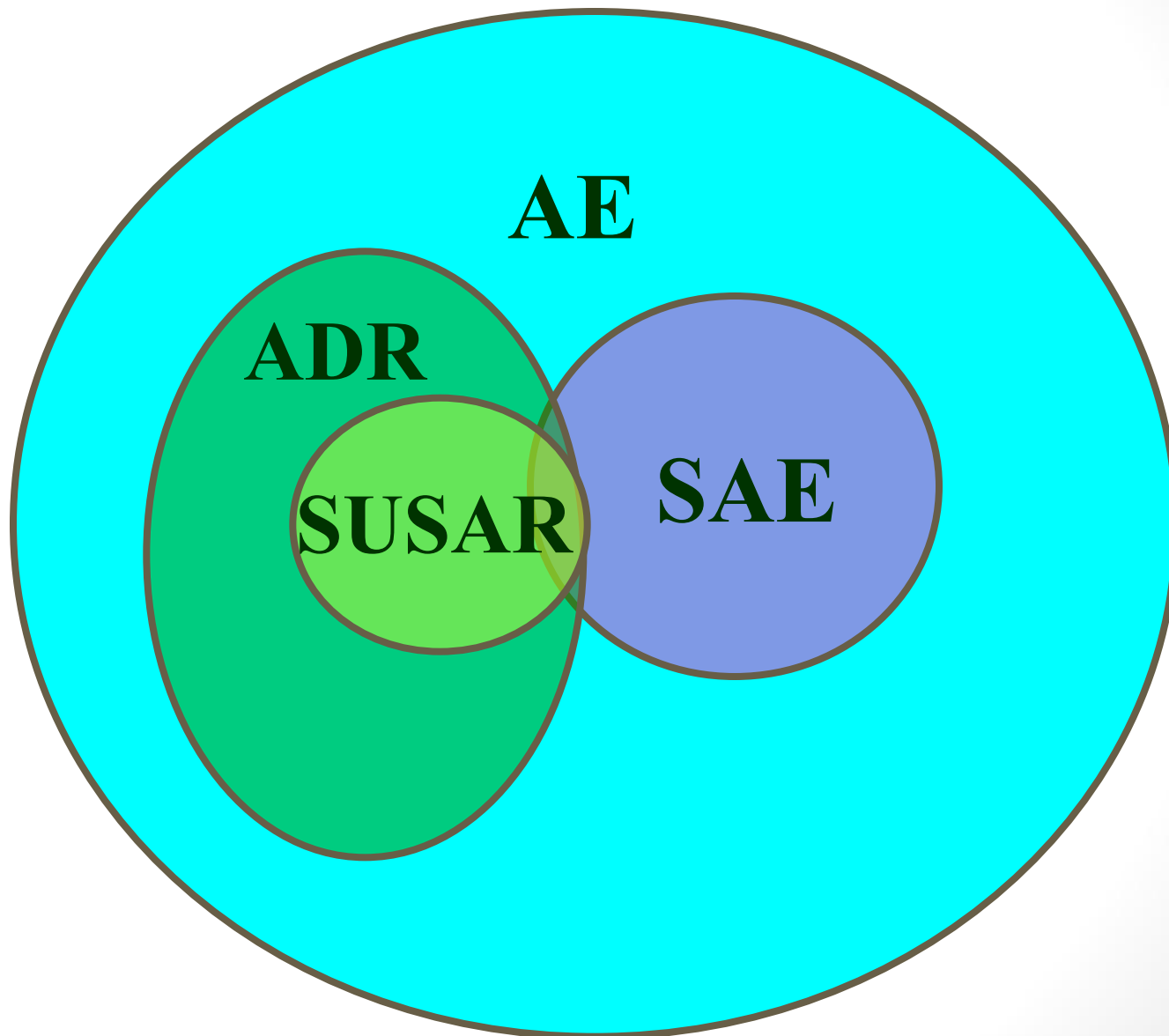
**SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) = SUA (Serious Unexpected Associated**

Побочные лекарственные реакции, которые по своей природе и степени тяжести не согласуются с информацией указанной в Брошюре Исследователя



Это не то,  
о чем вы  
мне  
говорили  
...

# Что есть что?



# Регистрация АЕ/SAE в ходет клинических исследований: общие правила



## Беременность

**относится к срочно  
репортируемым  
событиям**

# Сопоставимость риска НПР

- Частые – чаще 1:100 – *как риск заразиться корью или оспой при контакте с больным*
- Не частые – менее 1:100 – *как риск смерти курильщика, выкуривающего 10 сигарет в день*
- Редкие – менее 1:1000 – *как риск умереть от гриппа*
- Очень редкие – менее 1:10000 – *как риск получить смертельную травму при игре в футбол.*

Кеннет Калман, 1996 г.

# Непредвиденные НПР

- реакции, природа или тяжесть которых не отражены в типовой клинико-фармакологической статье на ЛП или в инструкции по медицинскому использованию препарата, а при проведении клинического исследования – в брошюре исследователя.

***Непредвиденные НПР = неизвестные***

# Предотвратимые и непредотвратимые НПР

<b><i>Предотвратимые</i></b>	<b><i>Непредотвратимые</i></b>
- клинические проявления, развивающиеся в условиях	
<b><i>несоблюдения предписаний,</i></b>	<b><i>соблюдения всех предписаний,</i></b>
Содержащихся в ТКФС или в инструкции по применению ЛП	

# Предотвратимые и непредотвратимые НПР

## ***Возникают проблемы:***

1. Рационального и нерационального использования ЛП
2. Врачебных ошибок
3. Ошибок пациентов в процессе самолечения



# ФАРМАКОНАДЗОР (определение ВОЗ)

- наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение **неблагоприятных побочных эффектов** и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами
- Основная цель** - снижение заболеваемости и смертности, вызываемых ЛС

# ФУНКЦИИ ФАРМАКОНАДЗОРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- **Мониторинг безопасности ЛС**
- **Выявление:**
  - субстандартных и фальсифицированных ЛС
  - медицинских ошибок
  - недостаточной терапевтической эффективности ЛС
  - последствий применения ЛС по незарегистрированным показаниям
  - острых и хронических отравлений ЛС
  - злоупотребления ЛС
  - взаимодействий ЛС с другими ЛС, пищей и химическими веществами
  - новых терапевтических эффектов
- **Оценка смертности, связанной с применением ЛС**

# Зарождение международной системы мониторинга безопасности ЛС



Основой для создания международной системы мониторинга безопасности ЛС послужила резолюция (WHA 16.36), принятая в 1967 г. на Шестнадцатой Всемирной ассамблее здравоохранения (ВАЗ)

*Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and Executive Board, Vol 11948-1972. Geneva: World Health Organization, 1973. WHA16.36 Clinical and pharmacological Evaluation of Drugs*

*Талидомид*

Уродства  
(фокомелия)

Организация сбора сообщений  
о НПР на национальном и  
международном уровнях



# Принципы организации фармаконадзора в мире – рекомендации ВОЗ

- Проведение фармаконадзора во **всех** странах
- Обмен информацией по безопасности на международном уровне



# Необходимость проведения фармаконадзора во всех странах



- проявления НР и других лекарственно-обусловленных проблем, неодинаковы не только в разных странах, но даже в разных регионах одной страны, что может быть обусловлено различиями в:
- производстве ЛС
- распространении и использовании ЛС (показаниях, дозах, доступности)
- диетических привычках, народных традициях и генетических особенностях населения
- качестве фармацевтических продуктов местного производства и разнице в используемых наполнителях
- применении нетрадиционных средств (например, лекарственных растений), которые при использовании в виде монотерапии или в сочетании со стандартными ЛС могут проявить специфическую токсичность

# Необходимость проведения фармаконадзора во всех странах



- Данные, полученные в своей стране, имеют огромную **ценность, в том числе образовательную, и оказывают большее влияние на процесс принятия регуляторных решений** на национальном уровне.
- С другой стороны, необходим обмен информацией о НР на международном уровне, так как органы фармаконадзора в других регионах, могут выявить проблемы безопасности ЛС, которые еще не возникали в пределах страны и, таким образом, способствовать своевременному принятию профилактических мер.

*International Drug Monitoring: The Role of National Centres (WHO Technical Report Series No. 498). Geneva: World Health Organization, 1972.*

# Основные международные документы



- **ICH**
- **E2A** Clinical Safety Data Management Definitions and Standards for Expedited Reporting
- **E2D** Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
- **E2E** Pharmacovigilance Planning
- **E2F** Development Safety Update Report
- **EMA**  
Volume 9a of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Sept 2008



# Международная конференция по гармонизации технических требований к лекарственным средствам, предназначенных для человека (ICH)

- Международная организация, объединяющая регуляторные органы и инновационных фармацевтических производителей ЕС, Японии и США и других экономически развитых стран с целью выработки единых научно-практических подходов для оценки и обеспечения качества, эффективности и безопасности лекарственных средств
- <http://www.ich.org>

## Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств, предназначенных для человека (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH).



- Начала деятельность в 1990 г.
- Необходимость в созыве ICH была обусловлена проблемами международной торговли ЛС и **необходимостью гармонизации требований к изучению ЛС с целью взаимного признания регуляторными органами результатов исследований.**
- Прежде всего, возникла потребность в гармонизации правил GCP, разработанных сначала в США (1977 г.), а затем (в 1980-х годах) в отдельных европейских странах (Великобритания, Франция, Германия и скандинавские страны) и Японии.
- Процесс гармонизации начался в ЕС и привел к созданию в 1989 г. единых рекомендаций по GCP Европейского сообщества, которые в 1991 г. были законодательно утверждены Директивой ЕС.
- **В 1996 г. были разработаны гармонизированные**

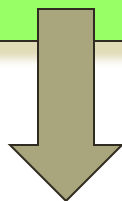
# Рабочие группы ИСН

**Качество**

**Эффективность**

**Безопасность**

**Междисциплинарные**



**Наблюдательный комитет**

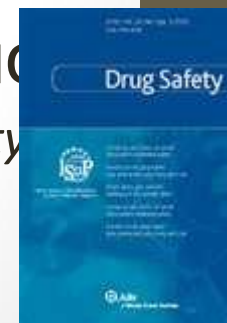
Утверждает план работы, готовые руководства, отслеживает выполнение графика

# Другие международные организации

- Совет международных научно-медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS)
- Международное общество фармакоэпидемиологии (the International Society of Pharmacoepidemiology -ISPE),
- Европейское общество фармаконадзора (первоначальное название - the European Society of Pharmacovigilance – ESOP, переименованное позднее в Международное общество - ISoP) – *издает журнал Drug Safety*



Connecting a World of  
Pharmaceutical Knowledge



# Совет международных научно-медицинских организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS)



- международная неправительственная, некоммерческая организация, учрежденная ВОЗ и ЮНЕСКО для облегчения и расширения международной деятельности в области биомедицины.
- В задачи CIOMS входит ***обсуждение и обмен информацией по вопросам безопасности ЛС между регуляторными органами, производителями фармацевтической продукции, законодателями и академическими организациями***
- Доклады рабочих групп CIOMS лежали в основе нормативно-правовых актов по регулированию ЛС в США, Евросоюзе и Японии и используются при разработке документов Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств, предназначенных для человека (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH).

# Доклады рабочих групп CIOMS



- **CIOMS I** – Сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства на международном уровне (International Reporting of Adverse Drug Reactions)
- **CIOMS II** – Предоставление резюме Периодически обновляемых отчетов по безопасности лекарственных средств на международном уровне (International Reporting of Periodic Drug Safety Update Summaries)
- **CIOMS III** – Руководство по подготовке основной информации по безопасности лекарственных средств (Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs)
- **CIOMS IV** – Баланс между пользой и риском для препаратов, находящихся на фармацевтическом рынке: оценка сигналов о безопасности (Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals)
- **CIOMS V** – Современные проблемы фармаконадзора: прагматические подходы (Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches)
- **CIOMS VI** – Управление информацией по безопасности из клинических исследований (Management of Safety Information from Clinical Trials) (2).
- **CIOMS VI и VII** разрабатывали порядок сообщения информации по безопасности ЛС из клинических исследований и рекомендации по дальнейшему развитию Периодически обновляемого отчета по безопасности ЛС (Development Safety Update Report -DSUR).
- **CIOMS VIII** «Практические аспекты определения сигнала в фармаконадзоре» (Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance.)

# Ключевые партнеры в системе фармаконадзора (ВОЗ)



- **Правительства**
- **Производители ЛС**
- Больницы и научные сообщества
- Медицинские и фармацевтические ассоциации
- Центры отравлений и информационные центры ЛС
- Работники сферы здравоохранения
- Пациенты
- Потребители
- СМИ
- Всемирная организация здравоохранения

# Обязанности производителей

## ЛС

- В соответствии с международными нормами ответственность за безопасность выпускаемых ЛС несет производитель/держатель регистрационного удостоверения,
- В соответствии со статьей 104 Директивы 2001/83 ЕС, должны постоянно отслеживать все подозреваемые НР на свои ЛС, выпускаемые не только в странах участницах ЕС, но на территории других стран, и представлять в регуляторные органы.
- Статья 103 Директивы 2001/83/ЕС – все производители/держатели регистрационных удостоверений должны иметь службу фармаконадзора, сотрудника (-ов), имеющего соответствующую квалификацию, отвечающего за фармаконадзор.
- *Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, 2007 (V. 9A) -*
- **Good Pharmacovigilance Practices** для производителей



# Ответственность производителей ЛС



**Соединенное Королевство-уголовная ответственность производителей (уполномоченных лиц)**

**Италия** Держатели регистрационного удостоверения за нарушение требований фармаконадзора *могут подвергнуться штрафу в 10-30 тыс. евро + 0,1-0,2% выручки от продаж лекарственного средства, сведения о котором были закрыты;*

*-Уполномоченный по фармаконадзору в компании-держателе регистрационного удостоверения может подвергнуться штрафу 20-120 тыс .евро*

**Германия.** За несообщение сведений о побочных реакциях по халатности для ответственных сотрудников производителей предусмотрено *тюремное заключение от 1 до 3 лет.* В особо тяжких случаях (например при угрозе здоровью значительного числа людей) срок заключения может составлять *до десяти лет*).

# Функции производителя в области фармаконадзора

- Сбор информации по безопасности, подготовку и предоставление в установленные сроки и в установленном формате в регуляторные органы:
  - ✓ извещений о НР и отсутствии терапевтической эффективности ЛС;
  - ✓ Периодических отчетов по безопасности (*Periodic Safety Update Report*)
  - ✓ Выявление проблем с безопасностью и разработка мер, направленных на их профилактику
  - ✓ Тесное взаимодействие с регуляторными органами по всем проблемам безопасности/эффективности
  - ✓ Предоставление дополнительной информации по запросам компетентных органов, необходимой для оценки соотношения польза/риск, в том числе информации об ареале и объемах продаж ЛС.

# Обязанности производителя/держателя регистрационного удостоверения

- Обеспечение надлежащей структуры системы фармаконадзора организации и эффективность ее функционирования, т.е. создание и поддержание системы, гарантирующей **доступность информации обо всех подозреваемых ИР**
- создание и регулярное обновление «Ведомостей базовых данных» (Company Core Data Sheet – CCDS) и «Ведомостей по безопасности лекарственного средства» (Company Core Safety Information - CCSI)
- разработка **плана фармаконадзора, включающего план управления рисками**

# Планирование фармаконадзора



## ICH E2E - Планирование фармаконадзора (Pharmacovigilance Planning)

План управления рисками для предоставления  
в регуляторные органы:

- при регистрации препаратов с новым действующим веществом,
- при регистрации новых показаний или способов применения
- при регистрации биоаналогов
- *в связи с обнаружением проблем с безопасностью на любом этапе жизненного цикла препарата*

# План фармаконадзора

- Описывает действия в области фармаконадзора *сверх программы спонтанных сообщений* с целью увеличения объема данных и ускорения процесса получения информации о безопасности ЛС
- Для ЛС, применение которых сопряжено со значительным риском развития НПР и/или ЛС, о безопасности которых имеется недостаточно информации, необходима разработка плана **активного мониторинга НР**



# Обновление знаний о рисках на основании

- Данных активных и пассивных систем наблюдения
- Явлений, развивающиеся через длительный интервал времени (например, инфаркт миокарда при применении коксибов)
- Постмаркетингового опыта применения
- Медицинских ошибок
- **Использования аналогичных препаратов**
- **Использования с нарушением инструкции по медицинскому применению**
- **Новых популяций (например, дети)**
- Выявления возникающих проблем безопасности в научной литературе
- Эпидемиологических и постмаркетинговых клинических исследований

*Food and Drug Administration Amendments Act, 2007*

# Служба фармаконадзора производителя ЛС

- В соответствии с внутренними процедурами компании с целью выявления спонтанных сообщений должна проводить **мониторинг Интернет сайтов и специализированной медицинской литературы, сообщений от регуляторных органов; сообщений от партнеров; данных регистров заболеваний и регистров ЛС.**
- Предоставлять регуляторным органам информацию о серьезных неожиданных реакциях и летальных исходах, выявленных за рубежом,

# ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ (ПЛАН МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ)





# Меры, направленные на снижение рисков ЛС



- Разработка руководств по применению препарата для медицинских работников и пациентов
- Обучающие программы
- Внесение изменений в инструкцию по применению препарата (предостережения, противопоказания, лекарственные взаимодействия и т.д. )
- Изменение торговых наименований и внешнего вида упаковки, ампулы и т.д., дозировки
- Размещение писем типа «Dear Doctor»
- Ограничения на применение препарата, в том числе в рамках определенных программ
- Разработка и внедрение формы информированного согласия

# Основные виды отчетности производителей ЛС

- **Спонтанные сообщения**
- **Экспресс-отчетность из клинических исследований**
- **Ежегодный отчет по безопасности (Annual Safety Report)**
- **Заключительный отчет исследования (Final Study Report)**
- **Периодически обновляемый отчет по безопасности (PSUR)**



# Периодически обновляемый отчет по безопасности ЛС (Periodic Safety Update Report) – основные сведения

- **PSUR (ПОБЛС)** – один из важнейших инструментов фармаконадзора, обобщающий всю информацию по безопасности ЛС
- **Цель** подготовки PSUR - **установление соответствия информации по безопасности ЛС в течение отчетного периода ранее имевшейся информации**, и в случае необходимости - **принятия на основании новых данных решения** о внесении изменений в официальную информацию о лекарственном средстве.

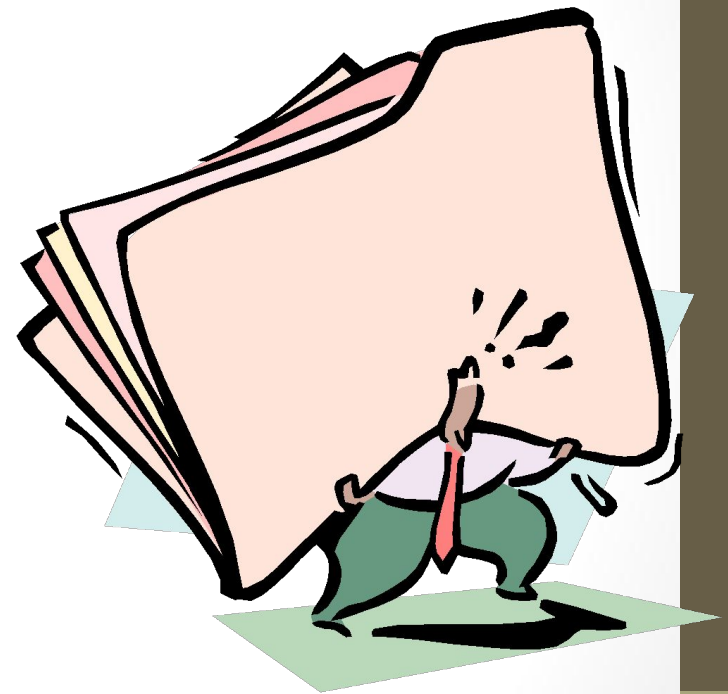
# Периодичность предоставления PSUR

Определяется **международной датой рождения ЛС**

- Каждые 6 месяцев в первые 2 года;
- Ежегодно в последующие 2 года;
- Далее один раз в три года.
- Возврат к предоставлению ПОБЛС каждые 6 месяцев возможен в случае, если регистрируются значительные с точки зрения безопасности изменения в разделах: показания; дозы; пути введения; изменения в популяции пациентов (например, дополнительно вводится применение у

# Методы выявления НПР

- Клинические исследования
- Сообщения спонтанного характера
- Рецептурный мониторинг
- Активный мониторинг стационара
- Обзоры медицинской литературы и мета-анализ



# Метод спонтанных сообщений

- добровольное или в соответствии с законодательными требованиями информирование практическими врачами о выявляемых НПР соответствующих структур фармаконадзора

# Метод спонтанных сообщений

Метод является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира.

Хорошо отлажена система контроля безопасности лекарств в Австралии, Новой Зеландии, Великобритании, Швеции, Канаде (более 100 сообщений на 1000 врачей)

# Метод спонтанных сообщений

«+»

1. Предоставляется информация о всех препаратах, использующихся на рынке
2. Учитываются НПР у всех групп больных
3. Не ограничены сроки изучения
4. Возможно выявление очень редких и непредвиденных НПР
5. Подходит для выработки первоначальной гипотезы о связи НПР с ЛП
6. Достаточно прост
7. Сравнительно недорог



# Метод спонтанных сообщений

«-»

1. Низкий показатель регистрации НПР (10% от выявляемых)
2. Нельзя определить частоту встречаемости НПР
3. Не выявляются отсроченные НПР
4. Иногда затруднена интерпретация полученных данных из-за неполных и неточных сведений в сообщениях
5. Возникающие гипотезы часто требуют проверки в специальных исследованиях

# Метод спонтанных сообщений

## ***Что выявлено с помощью данного метода:***

1. Удлинение интервала QT при приеме цизаприда, астемизола
2. Увекит при приеме метипранолола
3. «Серый синдром новорожденных» при приеме левомицетина
4. Агранулоцитоз при приеме фенилбутазона
5. Тромбоэмболии при приеме оральных контрацептивов
6. И др.

**Основные методы  
пострегистрационного  
мониторинга безопасности ЛС**

Спонтанные  
сообщения

Мониторинг  
нежелательных  
явлений в группах  
(когортах)

Исследования  
IV фазы

# Методы пострегистрационного мониторинга безопасности ЛС

Проспективные

Ретроспективные

# Методы мониторинга

## безопасности ЛС

### Пассивные

**Спонтанные  
сообщения  
Серии случаев**

### Стимулирован- ные сообщения

**Применяется в  
отношении  
новых  
препаратов или  
в течение  
короткого  
временного  
промежутка**

### Активные

**Заранее организованный  
процесс.  
Наблюдение за пациентами,  
принимавший какой-либо  
препарат (программа  
управления рисками)  
Активное выявление  
НР у госпитализированных  
больных  
в стационаре**

# Применимость методов выявления НПР

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

Для НПР типа «B»

Для НПР типа «C» и «D»

Оптимальны для выявления НПР типа «A» (дозозависимых, составляющих 75% всех НПР)

# 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 НПП.

## **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 (**ВЦПДА**) – до 1991 г.

## **ФРГ:**

1958 г. – Комиссия по лекарствам Германского медицинского общества начала учитывать и оценивать сообщения о НПП 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 НПП.

## **Китайская Народная Республика:**

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

# 5 вариантов организации работы

## национальных центров контроля безопасности

### 1. Структурные подразделения государственных контрольно-разрешит. систем, регламентирующих обращение ЛС:

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

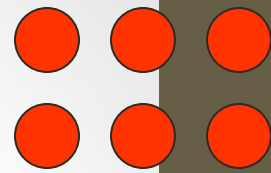
### 2. Структурные подразделения гос. системы, базирующиеся в университетах / больницах:

Южно-Африканская Республика, Новая Зеландия, Хорватия, Индонезия и др.



### 3. Децентрализованные системы:

Франция (региональные центры в провинциях),



### 4. Смешанные системы:

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



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

### 5. Комбинированные системы:

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



# WEB-сайты Национальных Центров по контролю безопасности ЛС



Search

США (FDA)

GO

Powered by Google

[A-Z Index](#)  
[Site Map](#)

Products FDA  
Regulates

**Food**

Foodborne Illness,  
Nutrition, Dietary  
Supplements...

**Drugs**

Prescription, Over-the  
Counter, Generic...

Институт Германии

по исследованию

медицинской продукции

(BfArM)

**BfArM** Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Pharmakovigilanz

- Pharmakovigilanz - Aktuell
- AM - Schnellinformation
- Risikoverfahren / Stufenpläne
- Bekanntmachungen
- Formulare
- FAQ
- Medizinprodukte
- Berufungsmittel
- Grundstoffe
- Forschung
- Presse
- Service

Erweiterte Suche

Kontakt  
 Inhaltsverzeichnis  
 FAQ  
 Druckversion  
 Impressum  
 RSS-Feed

Das Arzneimittelgesetz der Bundesrepublik Deutschland sieht deshalb vor, dass nach der Zulassung eines Arzneimittels die Erfahrungen bei ihrer Anwendung fortlaufend und systematisch gesammelt und ausgewertet werden. Dies bezieht sich auf alle in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel. Darin besteht die wichtigste Aufgabe der Abteilung "Pharmakovigilanz". Sie muß laufend über bekannt gewordene, mit der Anwendung der Arzneimittel verbundene Neben- und Wechselwirkungen informieren sowie dafür sorgen, dass Patienten, Ärzte und andere Interessierte auf diese Risiken und ggf. auf Möglichkeiten zu ihrer Minderung hingewiesen werden. Wenn die Bewertung von Arzneimitteln ergibt, dass der Zulassungsstatus von Arzneimitteln dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst werden muss, koordiniert die Abteilung notwendige Maßnahmen zur Gefahrenabwehr. Über derartige Veränderungen informiert sie Ärzte, Patienten und andere Interessierte.

**Sie möchten uns eine unerwünschte Arzneimittelwirkung melden?** Hier gelangen Sie direkt zum [Meldebogen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen \(UAW\)](#) (Größe: 371.04 KB)

Hinweis: Das BfArM nimmt in der Regel Berichte über beobachtete UAW nur von Angehörigen der Heilberufe entgegen, da wir zur Bewertung möglichst detaillierte medizinische Angaben benötigen. Patienten werden deshalb gebeten, den Meldebogen von einem Arzt des Vertrauens ausfüllen zu lassen.

Ansprechpartner

Auf einen Blick

- Formulare
- Gesetze / Verordnungen
- Links / Adressen

Gut zu Wissen

- Statistiken
- Arzneimittel - Aktuell
- Pharmakovigilanz - Aktuell
- Medizinprodukte - Aktuell



Европейское агентство  
по оценке лекарственных  
препаратов (EMA)

Государственный  
Фармакологический  
Центр МЗ Украины

Украина, 01021, г. Киев,  
ул. Грушевского, 7  
тел. (044) 288-21-44,  
факс (044) 208-02-87

Е-mail:  
russian@pharmia-center.kiev.ua

Дизайн страниц: CISARTE

В ВОС и заносится в международную базу данных.

1. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является аналаргита малеат (Ингибиторы анниотенинпревращающего фермента. Код АТС С02А А02)
2. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит метамизол натрия, пифенона гидрохлорид и фенилэфрина Бромид (Спазмолитические средства в комбинации с анальгетиками. Код АТС А02С А02)
3. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является ПРЕДИЗОЛОН (Кортикостероид для системного применения. Код АТС Н02АВ06)
4. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является гатифлоксацин (Антибактериальные средства группы хинолонов - Фторинолоны. Код АТС J 01 M A)
5. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит депротенинированный гемодериват из крови телат (Средства, которые влияют на систему свертывания и метаболические процессы. Код АТС А18АХ10)
6. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит ЦИПРОЛОКСАЦИН (Антибактериальные средства для системного применения. Фторинолоны. Код АТС J 01 M A 02)
7. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит гатифлоксацин (Антибактериальные средства группы хинолонов - Фторинолоны. Код АТС J 01 M A 02)
8. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является ацилпептин (Средства, которые применяются при кашле и простуде. Муколитические средства. Код АТС R05C B01)
9. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является ацилпептин (Средства, которые применяются при кашле и простуде. Муколитические средства. Код АТС R05C B01)
10. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит Мидекамизин (Противомикробные средства для системного применения. Макролиды. Код АТС J01F J01E 011)
11. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является преноксидиан (Ненаркотические противокашлевые препараты. Код АТС R05D 019)
12. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является ДИНОПРОСТ (Средства, которые повышают тонус и сократительную активность миомерия. Простагландины. Код АТС G02A D01)
13. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит ЭКСТРАКТ БЕЛЛАДОННЫ ГУСТОЙ И бензоакин (Спазмолитики в комбинации с другими препаратами. Код АТС А02С)
14. О подорожавом побочном действии препарата, который содержит ципрофлоксацин (Антибактериальные средства для системного применения. Фторинолоны. Код АТС J 01 M A 02)
15. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является нифедипин (Селективные антагонисты кальция с преобладающим действием на сосуды. Код АТС С08С А05)
16. О подорожавом побочном действии комбинированного лекарственного средства, которое тормозит образование мочевых конкрементов и облегчает их выведение с мочой (Спазмолитики, которые действуют на мочевые и желчные пути. Код АТС С04В010 А03)
17. О подорожавом побочном действии препарата, действующим веществом которого является Цифапексин (Антибактериальные средства для системного применения. Цифалоспорины. Код АТС J01D A01)

# Международные программы

57 Всемирная ассамблея здравоохранения (2004).  
Рекомендации Комитета министров Совета Европы (2006).

Доклад Организации по Экономическому Сотрудничеству и Развитию (ОЕСД), 2004. Предложен 21 индикатор безопасности в работе как с амбулаторными, так и стационарными больными.

Образовательные программы Безопасности Пациентов (PSEPs).

Стратегии Комитета по контролю качества здравоохранения (США).

# Федеральный закон об обращении лекарственных средств на территории РФ №61 от 12 апреля 2010 г.

Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов.

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов.

§4. За несоблюдение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством РФ.

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 22 ноября 2010 г. N 1022н г. Москва "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Клиническая фармакология""

Решение о направлении пациента на консультацию к врачу - клиническому фармакологу принимается в следующих случаях:

- неэффективность проводимой фармакотерапии;
- выявление серьезных и непредвиденных нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением лекарственных средств;
- необходимость назначения лекарственных средств с ожидаемым риском развития серьезных нежелательных лекарственных реакций, в том числе при беременности и в период кормления грудью;
- и т.д.

**Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"**

## Статья 10. Доступность и качество медицинской помощи

Доступность и качество медицинской помощи обеспечиваются:

- 1) организацией оказания медицинской помощи по принципу приближенности к месту жительства, месту работы или обучения;
- 2) наличием необходимого количества медицинских работников и уровнем их квалификации;
- 3) возможностью выбора медицинской организации и врача в соответствии с настоящим Федеральным законом;
- 4) применением порядков оказания медицинской помощи и стандартов медицинской помощи;**
- 5) предоставлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в

Американская фармацевтическая компания Merck согласилась пойти на выплату почти миллиарда долларов и признание вины в уголовном деле по обвинению в ненадлежащем продвижении на рынке обезболивающего препарата Vioxx.

Лекарство было изъято из продажи в 2004 году после того, как выяснилось, что оно повышает риск сердечных приступов и инсультов.

Основанием для уголовного преследования стал тот факт, что Vioxx также рекламировался как терапевтическое средство при ревматоидном артрите до того, как был одобрен официально.

Ранее Merck уже дала согласие на выплату около \$5 млрд. по гражданскому иску о возмещении ущерба выжившим пациентам или родственникам тех, кто умер.





**Росздравнадзор провел серию проверок Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза»**

Исследованы истории болезней пациентов на предмет побочных последствий лечения сетчатки глаза препаратом Авастин.

Данный препарат предназначен для лечения рака кишечника и имеет огромные побочные последствия.

Наиболее опасными последствиями использования Авастина являются инсульты и легочное кровотечение.

Так как влажная форма макулярной дегенерации сетчатки встречается главным образом у пожилых людей, а инъекцию Авастина в его клиниках делали в глаза (в непосредственной близости к головному мозгу), то существует значительная вероятность инсультов у пациентов Христо

Тахчиди. И эта вероятность выше, нежели при использовании этого препарата для инъекций в кишечник.

# Материалы X Конгресса Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Будапешт, 26-29.06.2011)

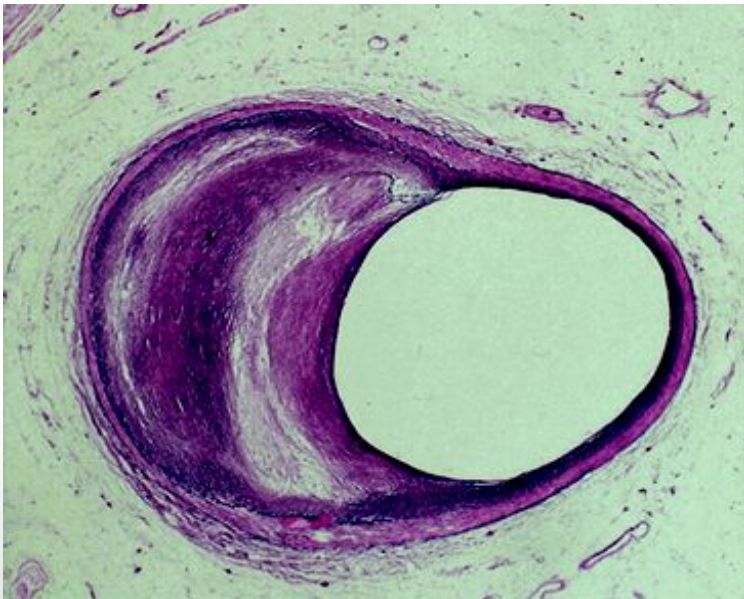
- Актовая речь профессора Andros Falus (Венгрия).
- Изложены перспективы использования достижений молекулярной биологии для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.
- Подчеркивалось значение геномики, транскриптомики, протеомики, метаболики в прогнозировании фармакологического ответа.

# О безопасности осуществления принципа: «чем ниже, тем лучше»

Холестерин снижающая терапия и клеточные мембраны.

Стабильная бляшка за счёт нестабильности мембран?

Cholesterol-lowering therapy and cell membranes. Stable plaque at the expense of unstable membranes?



Arch Med Sci 2009; 5, 3: 289-295

# Снижение холестерина клеточных мембран

Холестерин содержится в каждой клетка организма.

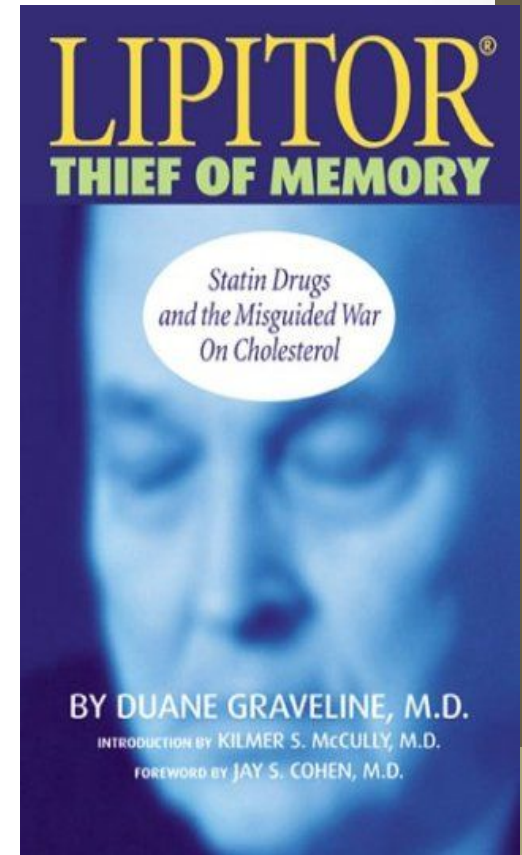
Значимо изменяя биосинтез холестерина, уменьшая содержание холестерина в мембранах, в мы значимо изменяем функцию каждой мембраны.

Замедление и торможение экзо- и эндоцитоза – возможная причина нарушения нервно-мышечной передачи, как следствие - мышечная слабость.

Замедление передачи сигнала с нейрона на нейрон приводит к нарушению когнитивных функций, вплоть до полной амнезии и потери ориентации.

Возможно нарушение механизмов выделения инсулина из поджелудочной железы и снижение чувствительности клеток к инсулину.

Arch Med Sci 2009; 5, 3: 289-295



# FDA о симвастатине

- В исследовании SEARCH (2011) было показано, что в группе пациентов, получающих Симвастатин в суточной дозе 80 мг, рабдомиолиз наблюдался значительно чаще (52 случая), чем в группе больных, которым был назначен Симвастатин в дозе 20 мг (1 случай).
- Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США (US FDA) приняло решение внести ряд дополнений в инструкцию по медицинскому применению Симвастатина, касающихся его дозировок и взаимодействия с другими препаратами

*Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011)*

Препарат	с.521ТТ	с.521ТС	с.521СС
Симвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Аторвастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	20 мг/сутки
Правастатин	80 мг/сутки	40 мг/сутки	40 мг/сутки
Розувастатин	40 мг/сутки	20 мг/сутки	20 мг/сутки

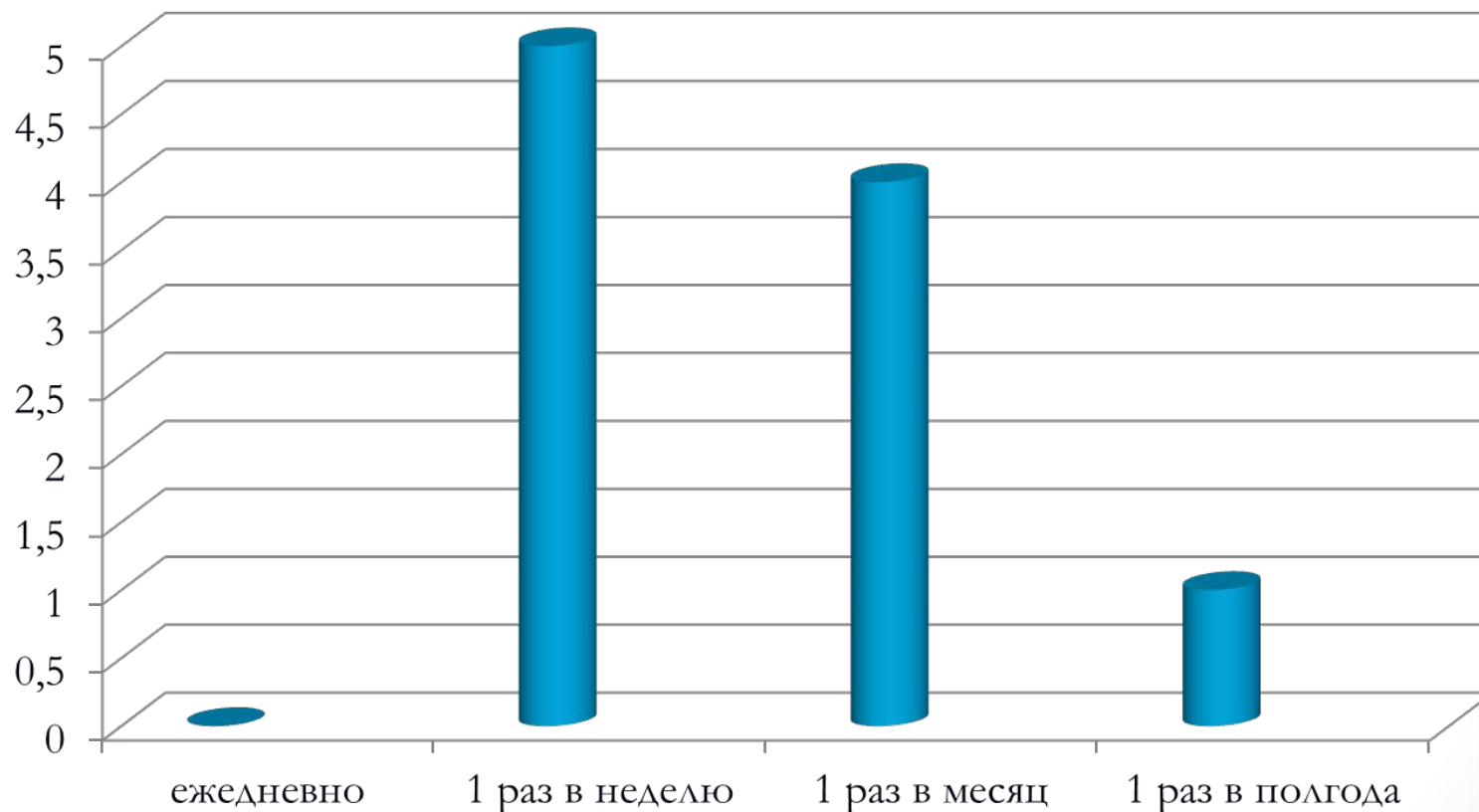
- В РФ в соответствии с Федеральным законом № 86-ФЗ от 22.06.98 и рекомендациями Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития 2008 года организованы Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, целью деятельности которых является повышение безопасности фармакотерапии.

# Задачи региональных центров:

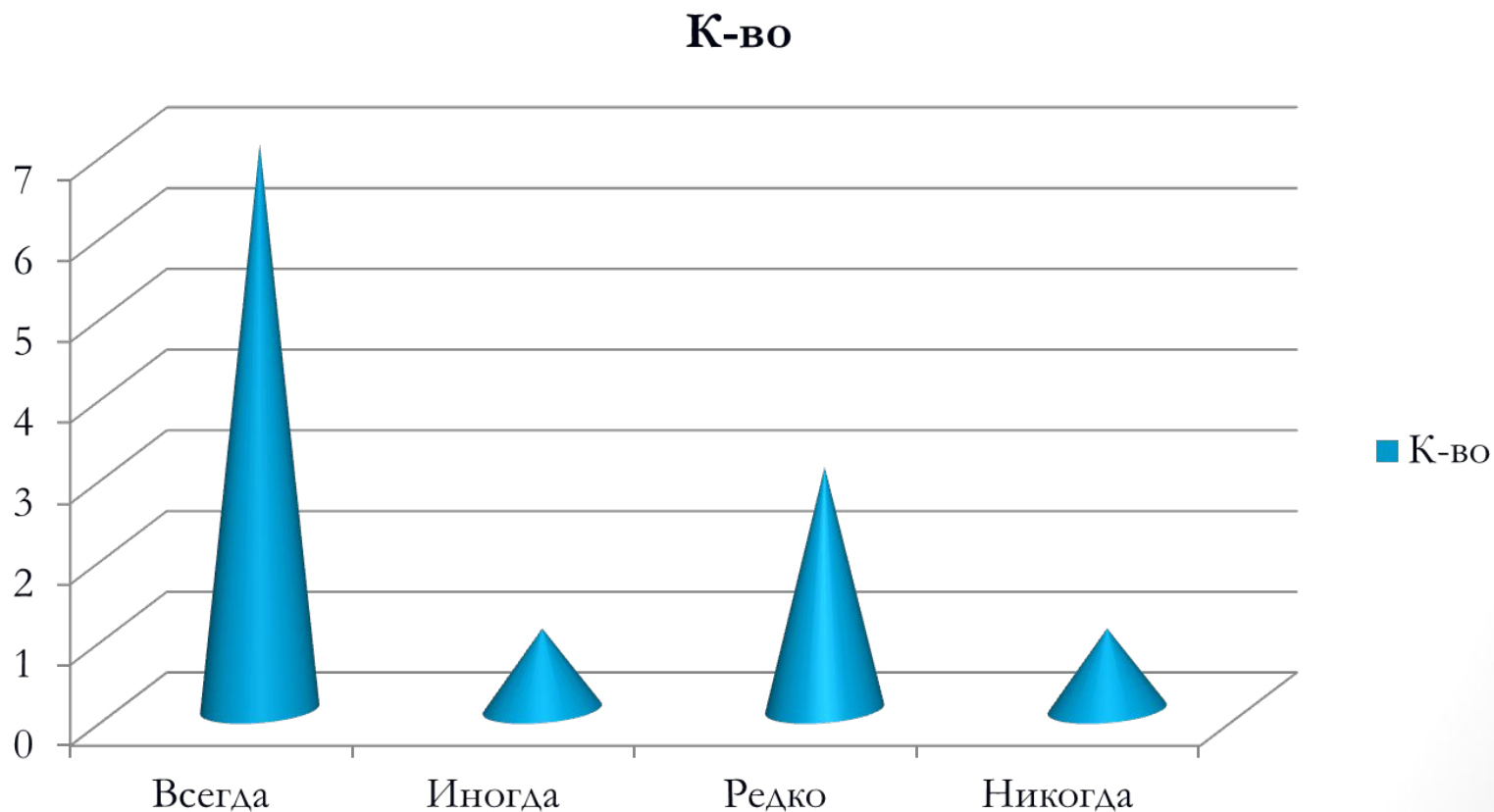
- организация работы по выявлению проблем лекарственной терапии в субъекте РФ и мониторинг безопасности лекарственных средств на территории субъекта РФ;
- выявление факторов риска развития НПР, разработка и внедрение в медицинскую практику мер, направленных на их предотвращение
- подготовка предложений для ФЦ МБЛС, территориального управления Росздравнадзора и органов управления здравоохранением субъектов РФ, направленных на решение возникших проблем в области безопасности и/или неэффективности лекарственных средств.



# Как часто Вы наблюдаете побочное действие лекарств? (Ярославль, 2011)



# Сообщаете ли Вы о побочном действии лекарств?



# Что мешает Вам в репортировании о побочном действии ЛС?

- Отсутствие информации от практических врачей
- Недостаток времени
- Организация сбора информации

# Ваши предложения по улучшению организации безопасности лекарственной терапии

- Введение дополнительных штатов в ЛПУ
- Упрощение регистрационной формы
- Поощрения лечащих врачей
- Информационная, образовательная работа

# Таким образом, что сообщать?

- **Обо всех непредвиденных, т. е. не указанных в инструкции по медицинскому применению препарата побочных действиях лекарственных средств.**
- **О низкой эффективности лекарств.**
- **О подозрениях на поддельные лекарственные средства**
- **О развитии устойчивости к препарату (например, к антибиотикам).**
- **О подозрениях на передозировку лекарственным средством.**
- **О случаях применения лекарственных препаратов вне утвержденных показаний.**

# ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР) ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Сообщение:  первичное       повторное (дата первичного)

ВРАЧ или другое лицо,  
сообщающее о НПР

ФИО:

Адрес учреждения:

Телефон:

Подпись:

Дата:

## ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

Инициалы:

Лечение:  амбулаторное       стационарное

№ амбулаторной карты или истории болезни

Возраст:

Пол:  М                                       Ж

Вес (кг):

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР

МНН

Торговое  
название (ТН)

Производитель,  
страна

Номер  
серии

Путь  
введения

Суточная  
я доза

Дата начала  
терапии

Дата  
обнаружения ПД

Показание

--	--	--	--	--	--

**ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению) Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал

МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	

**НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства**

<b>Диагноз и/или симптомы:</b>	Дата начала НПР: Дата разрешения: ____/____/____
--------------------------------	--

<p><b>Предпринятые меры:</b></p> <input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС лечения <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия (в вмешательство)	<input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия т.ч. хирургическое
--	---

Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась) 1. 2.

**Исход:**

**База данных НПР**  
**по состоянию на 01.10.2007г.**  
**(1997-2007гг.)**

<b>Число сообщений в Федеральном центре</b>			<b><u>Стандарт ВОЗ</u></b>
<b>Число сообщений от зарубежных фирм</b>	<b>6636</b>	<b>≈660 в год</b>	<b>300 сообщений на 1 млн жителей сообщают 10 % врачей</b>
		<b>≈55 в месяц</b>	
<b>Число сообщений от отечественных медработников</b>	<b>1246</b>	<b>≈125 в год</b>	<b>≈42-60 тыс. в год</b>
		<b>≈10 в месяц</b>	<b>≈4-5 тыс. в месяц</b>
<b>Итого:</b>	<b>7882 сообщения за 10 лет</b>		



# Эволюция модели безопасности

(Kostas Kidos, Oracle, 2011)



# Компетенция ответственности за безопасность ЛС:

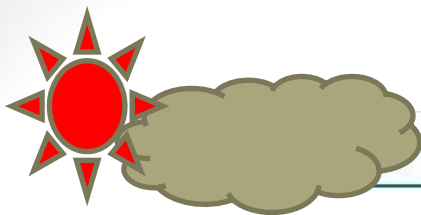
до XVII-XVIII века - врач  
первые законы об ответственности за  
ошибки в лечении заболеваний



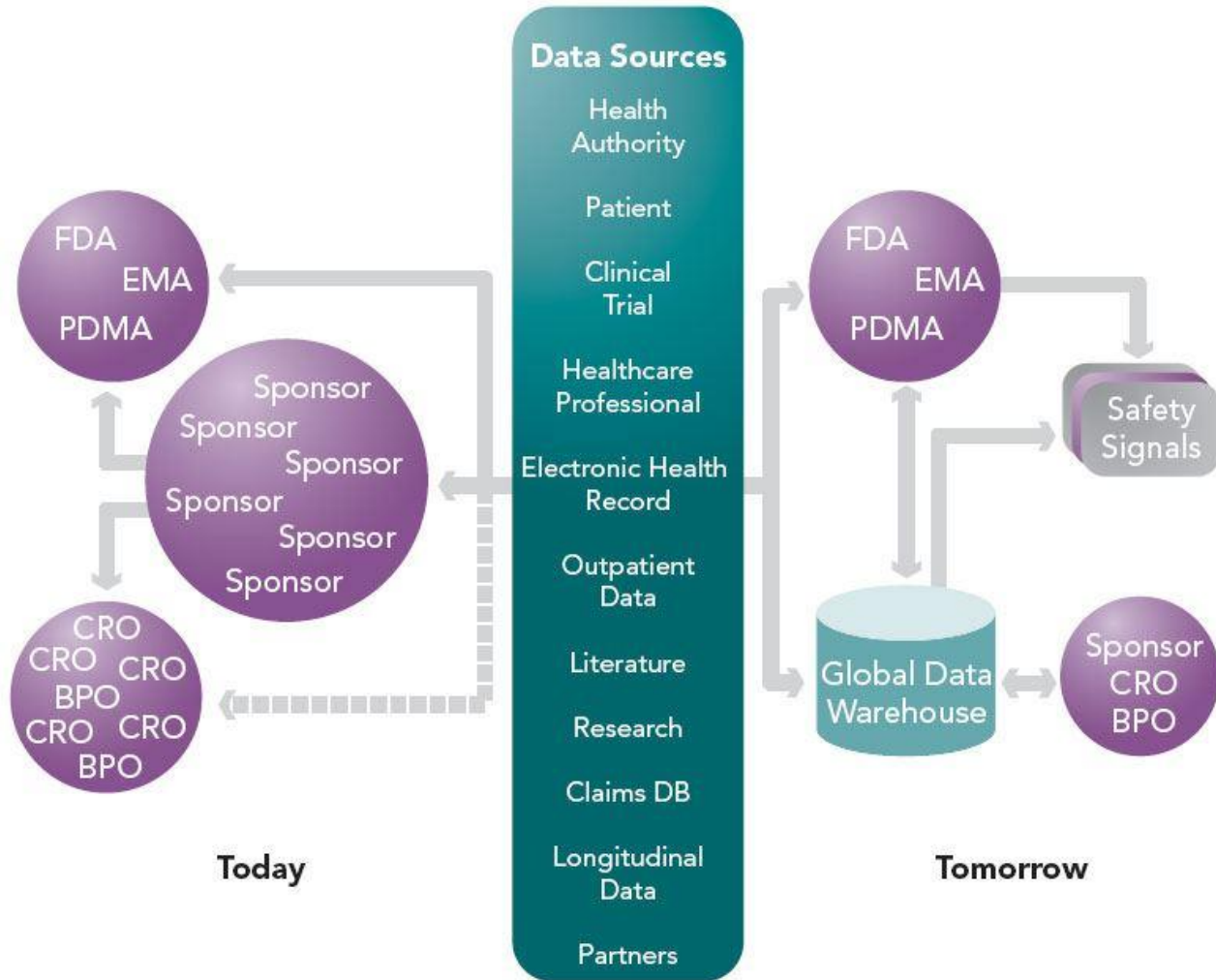
XVIII - XIX вв. - врач и провизор

с XX в. - врач (ЛПУ), провизор (аптека), и  
производитель (поставщик)

**Регуляция и контроль:** потребители и  
государство + «заинтересованные» лица



# The Next Generation Pharmacovigilance Model



**Благодарю за  
внимание!**