

Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

Руководство по организации и
функционированию
центров по фармаконадзору

Содержание

	Введение	5
1.	Для чего нужен фармаконадзор?	7
2.	Определение и цели	8
3.	Как организовать центр по фармаконадзору	8
3.1	Основные этапы организации центра по фармаконадзору	9
4.	Сообщение о случаях развития побочных реакций лекарственных средств.	9
4.1	Форма сообщения.	9
4.2	От кого поступают сообщения?	10
4.3	О чем сообщать?	11
4.4	Обязательное или добровольное сообщение?	11
5.	Специфические проблемы информирования	12
5.1	Централизованное или децентрализованное информирование?	12
5.2	Стимулирование оповещений	12
5.3	Низкий уровень активности оповещения	12
6.	Практические стороны организации центра по фармаконадзору	13
6.1	Персонал	13
6.2	Необходимое оборудование	13
6.3	Непрерывность	13
6.4	Консультативные комитеты	14
6.5	Информационные услуги	14
6.6	Коммуникации	14
6.7	Токсикологический контроль и информационные центры по лекарствам	15
7.	Анализ сообщений	15
7.1	Обработка данных	16
8.	Использование данных	16
8.1	Разработка и подтверждение гипотезы	16
8.2	Нормативное регулирование лекарственных средств	17
8.3	Информация	17
8.4	Обучение и обратная связь	17
8.5	Ограничения по использованию информации	17
9.	Взаимоотношения с другими сторонами	18
9.1	Орган, осуществляющий лекарственное регулирование	18
9.2	Фармацевтические компании	18
9.3	Профессиональные медицинские и фармацевтические ассоциации	18
9.4	Всемирная Организация Здравоохранения	19
9.5	Национальный центр фармаконадзора	19

9.6	Учебные заведения	19
9.7	Средства массовой информации и организации потребителей	19
10.	Другие источники информации	19
11.	Финансирование	19
	Ссылки	
	Терминологический словарь	
	Степени достоверности	
	Контакты ВОЗ	

ВВЕДЕНИЕ.

В данном издании представлены практические рекомендации и информация, необходимая для организации новых центров по фармаконадзору.

История международного фармаконадзора началась более 30 лет назад, когда на двадцатой Всемирной Ассамблее Здравоохранения была принята резолюция о запуске проекта, целью которого было изучение возможностей создания международной системы контроля побочных эффектов лекарственных средств. Эта резолюция легла в основу Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств.

На сегодняшний день в Программе участвуют более пятидесяти стран. Со времени запуска Программы мир изменился: новые разработки требуют нашего внимания и адекватной реакции и поднимают новые вопросы, связанные с контролем побочных эффектов лекарственных средств.

Вот несколько примеров иллюстрирующих вышесказанное. Текущие финансовые обстоятельства зачастую вынуждают федеральные власти искать пути, сдерживающие плату за фармацевтическое обслуживание. В некоторых странах прослеживается явная тенденция к переходу на самолечение; множество препаратов, которые раньше отпускались только по рецепту, теперь продаются свободно. Возникает вопрос: не отразится ли это на безопасности пациентов?

В западных странах мира повышается роль традиционной медицины, однако использование растительных препаратов (фитотерапия) рискует выйти из-под контроля. Однако, необходимо учесть, что некоторые растительные лекарственные средства являются довольно активными, и их действие может сопровождаться побочными эффектами. В этом случае необходим постоянный контроль.

Еще один феномен, которому должно внимание стало уделяться только в последние несколько лет, - это преобладание на рынке фальсифицированных, или поддельных лекарств. Были зарегистрированы случаи использования токсичного слабительного, повлекшие за собой смерти множества детей. Программы мониторинга лекарственных средств могут помочь в обнаружении подобных продуктов.

Способы мониторинга лекарственных средств изменились как на международном, так и на национальном уровне. Изначально в Программе ВОЗ участвовали только 10 высокоразвитых стран. Постепенно к программе стали проявлять интерес и другие страны, и в конечном итоге, когда их национальные системы здравоохранения достигли должного уровня, они присоединились к Программе.

Критерием развития системы здравоохранения служит не только функционирование центра по изучению побочного действия лекарств как такового, но и наличие в стране эффективного органа по лекарственному регулированию, готового и способного реагировать на сигналы, поступающие из центра, и принимающего соответствующие меры. ВОЗ считает, что жизненно важным условием является **поддержка системы фармаконадзора регуляторными органами.**

За последние пять лет заметно выросло количество стран, изъявивших желание участвовать в Программе; некоторые страны обращаются в ВОЗ и ее Центры Сотрудничества, а также в Центр мониторинга лекарств в Уппсале (Швеция) за поддержкой в развитии собственных национальных программ. Практически все промышленно развитые страны уже присоединились к Программе, и все ее новые

участники – это развивающиеся страны. Несколько новых стран обратились за помощью ВОЗ в учреждении систем мониторинга лекарственных препаратов.

Произошло множество изменений также и на национальном уровне. Изначально система фармаконадзора была строго централизованной и состояла из единственного национального центра, собирающего сообщения от медицинских сотрудников всей страны. Однако многие страны предпочли более децентрализованную систему, в которой национальный центр выступает в качестве центрального узла в сети локальных или региональных центров. Некоторые страны находятся в процессе становления собственных систем (согласно этой модели), а страны с обширным опытом в области мониторинга лекарственных средств меняют свои программы в сторону децентрализации организаций. Обе схемы имеют много общего.

Центры мониторинга лекарств поначалу всегда малы, зачастую в них сначала работает (и то по совместительству) только один врач-энтузиаст. Этим первопроходцам требуется помощь и направление. Таким новообразованным центрам необходимо предоставлять определенную информацию:

- какие нужны ресурсы и материалы;
- какие методы применять;
- какой вид поддержки необходим;
- где найти подходящую литературу;
- какой помощи можно ожидать;
- какую информацию можно получить в Информационных центрах по лекарствам токсикологических информационных системах и др.

В виду этой необходимости, ВОЗ провела консультативную встречу, на которой в ходе обсуждения проекта руководства, подготовленного доктором Рональдом Мейбумом, специалисты обменялись опытом и знаниями. На основе результатов обсуждения был издан этот документ, предназначенный для использования новыми центрами мониторинга лекарств в целях предотвращения потери времени и денег из-за недостатка опыта. В документе обсуждаются технические аспекты открытия центра фармаконадзора, с конкретными практическими рекомендациями. Мы надеемся, что это руководство поможет людям в создании организованного и эффективного центра по изучению побочного действия лекарств.

1. ДЛЯ ЧЕГО НУЖЕН ФАРМАКОНАДЗОР?

Информация, собранная на предмаркетинговой стадии разработки лекарственного препарата неизбежно будет неполной в отношении возможных побочных эффектов (определение см. в Глоссарии) по следующим причинам:

- тесты на животных не могут гарантировать безопасность препаратов для человека;
- для клинических испытаний специально отбирают ограниченное количество пациентов, а условия использования препаратов отличаются от условий их использования в клинической практике. Кроме того, длительность испытаний ограничена;
- информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, использовании в специфических группах (например, для лечения детей, пожилых людей или беременных женщин) и лекарственном взаимодействии часто бывает недоступной или неполной.

Фармаконадзор необходимо ввести во всех странах, поскольку проявления побочных реакций и другие проблемы, связанные с лекарственными препаратами, различны в разных странах, и даже в разных регионах внутри одной страны. Это может быть обусловлено различиями:

- в производстве лекарств;
- распространении и использовании (в показаниях, дозах, доступности);
- питания, народных традиций и генетическими особенностями;
- в фармацевтическом качестве и наполнители фармацевтических продуктов местного производства,
- в использовании неортодоксальных препаратов (например, лекарственных растений), которые при отдельном использовании или в сочетании с другими лекарствами могут проявить специфическую токсичность.

Данные, полученные из страны или региона, могут иметь огромную ценность, в том числе и образовательную, и повлиять на процесс принятия решений на национальном уровне. Информация, полученная из определенной страны (например, из страны-производителя лекарства), может оказаться несущественной для остального мира, поскольку условия там могут быть совершенно другими. Если информация из региона не поступает, может пройти довольно много времени, прежде чем проблема станет известна органам лекарственного регулирования, врачам, фармацевтам, пациентам и фармацевтическим компаниям.

С другой стороны, международные органы фармаконадзора, например, Международная Программа ВОЗ по мониторингу лекарств, могут предоставить информацию по таким вопросам возможной безопасности, которые еще не возникали в пределах страны. Фармаконадзор необходим для предотвращения человеческих страданий, вызванных лекарствами, и избежания финансовых рисков, связанных с непредвиденными побочными эффектами. В заключение, в каждой стране следует ввести постоянный мониторинг лекарственных средств, поступающих на рынок.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЦЕЛИ.

Фармаконадзор обеспечивает обнаружение, оценку и предотвращение побочных реакций лекарств. Основными целями фармаконадзора являются:

1. Раннее обнаружение неизвестных до сих пор реакций и взаимодействий.
2. Обнаружение увеличения частоты возникновения (известных) побочных реакций.
3. Идентификация факторов риска и возможных механизмов, лежащих в основе побочных реакций.
4. Оценка количественных аспектов анализа соотношения выгоды и риска и распространение информации, необходимой для усовершенствования назначения лекарств и государственного лекарственного регулирования.

Основными задачами фармаконадзора являются:

- рациональное и безопасное использование лекарств;
- оценка риска и пользы лекарств на фармацевтическом рынке и информирование о них;
- обучение и информирование пациентов.

Спонтанное сообщение – региональная или федеральная система оповещения о подозрениях на побочную реакцию препарата - первичный метод фармаконадзора. Кроме того, существуют или находятся в разработке другие методы сбора данных.

3. КАК ОРГАНИЗОВАТЬ ЦЕНТР ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ

Новый Центр фармаконадзора можно организовать очень быстро. Однако развитие эволюция системы фармаконадзора от первой, неопределенной стадии, до авторитетной и эффективной организации – это процесс, требующий времени, проницательности, преданности, компетентности и непрерывной работы. Выбор наиболее перспективного места для центра фармаконадзора может зависеть от организации и уровня системы здравоохранения в стране, а также других местных особенностей.

Государственное учреждение (лечебное учреждение, агентство по лекарственному регулированию) отлично подходит для размещения центра по фармаконадзору. Впрочем, для начала подойдет любое лечебно-профилактическое или учебное заведение, занимающееся клинической фармакологией и фармацией, клинической токсикологией или эпидемиологией. Регистрацию побочных реакций можно начать на местном уровне, может даже в одной единственной клинике, а затем постепенно распространять ее на другие больницы и поликлиники, и так, шаг за шагом, развить ее до национального масштаба. В некоторых странах удобным местом для размещения Центра могут быть профессиональные объединения, например, медицинские центры.

Если предполагается, что деятельность Центра с самого начала охватит всю страну, следует помнить, что для того, чтобы набрать необходимое количество квалифицированных работников, придется приложить массу усилий, в особенности в области эффективной коммуникации.

Если Центр входит в состав более крупной организации (например, токсикологического центра, отделения клинической фармакологии или госпитальной фармации), функции фармаконадзора может осуществлять даже один специалист (врач или фармацевт).

Где бы ни располагался Центр, фармаконадзор тесно связан с лекарственной регуляцией. Для координации работы на национальном уровне необходима государственная

поддержка. Фармаконадзор не является чьей-либо личной привилегией, поэтому для гармоничного развития и предотвращения нежелательной конкуренции и дублирования необходимо эффективное сотрудничество, координация, коммуникации и связи с общественностью.

3.1. Основные этапы организации центра по фармаконадзору

Согласно ниже перечисленным пунктам подготовьте план, который поможет в организации системы фармаконадзора.

1. Свяжитесь с государственными органами здравоохранения, а также с местными, региональными или государственными учреждениями и организациями, связанными с клинической медициной, фармакологией и токсикологией, подчеркивая значимость проекта и его цели.
2. Разработайте карту-извещение (см. § 4.1), и начните сбор данных путем распространения извещений среди семейных врачей, лечебных учреждений и т.д.
3. Подготовьте печатные материалы для информирования работников здравоохранения об определениях, задачах и методах системы фармаконадзора.
4. Создайте центр: подберите персонал, помещение, телефон, компьютер с текстовым редактором и программой работы с базами данных, библиотеку и т.д.
5. Позаботьтесь об обучении персонала Центра следующим операциям:
 - сбор и проверка данных
 - интерпретация и кодирование описаний побочных реакций
 - кодирование лекарственных препаратов
 - оценка обусловленности реакций приемом медицинских препаратов
 - определение сигналов
 - управление рисками
6. Создайте базу данных (систему хранения и поиска информации; см. также § 7.1).
7. Организуйте встречи в больницах, учебных заведениях и профессиональных организациях, разъясняя принципы и потребности фармаконадзора, а также важность информирования о случаях побочных реакций.
8. Пропагандируйте важность сообщения о случаях побочных реакций через медицинские журналы, профессиональные публикации и другими возможными способами.
9. Поддерживайте отношения с международными организациями, работающими в области фармаконадзора, например, с Департаментом ВОЗ по ОЛ и лекарственной политике (Женева) и с Центром Мониторинга лекарственных препаратов в Уппсале (Швеция) (контактная информация на стр. 24).

4. СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЯХ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Добровольное информирование – региональная или федеральная система сбора сообщений о подозрениях на побочную реакцию – является на сегодняшний день основным источником информации для фармаконадзора.

4.1. Форма сообщения.

В фармаконадзоре сообщение о случае возникновения побочной реакции можно определить как *извещение о возникновении у пациента побочного медицинского явления (или отклонений в результатах анализов), причиной которого предположительно является лекарство.*

Сообщение о случае возникновения побочной реакции должно состоять из следующих элементов:

1. Пациент: возраст, пол и краткая история болезни (если это необходимо). В некоторых странах необходимо указание этнической принадлежности.
2. Побочное явление: описание (вид, локализация, тяжесть, характеристика), результаты исследований и анализов, время начала, течение и исход реакции.
3. Подозреваемый лекарственный препарат: название (коммерческое или название ингредиента + производитель), дозировка, способ применения, дата начала и окончания приема, показания к применению (у некоторых лекарств, например, вакцин, также имеет значение номер партии).
4. Все другие используемые препараты (включая средства самолечения): названия, дозы, способ применения, дата начала и окончания приема.
5. Факторы риска (например, снижение почечной функции, применение подозреваемого препарата ранее, предшествующие аллергии, периодический прием наркотиков).
6. Имя и адрес лица, направившего сообщение о возникновении побочного явления (эта информация является конфиденциальной и используется только для проверки и дополнения данных, а также динамического наблюдения).

Сбор данных должен быть максимально легким и дешевым. Для этого можно регулярно (например, ежеквартально) рассылать работникам здравоохранения карты-извещения с вышеуказанными вопросами с бесплатной обратной отправкой.

Возможно, для того, чтобы собрать несколько сотен сообщений, придется ежегодно рассылать сотни тысяч карт-извещений. Эффективным может оказаться включение карт-извещений с оплаченными почтовыми расходами в фармакологический справочник, лекарственный бюллетень или профессиональные журналы. Там, где доступны соответствующие технологии, простыми и недорогими средствами сбора информации могут оказаться телефон, факс, электронная почта и Интернет.

4.2. От кого поступают сообщения?

Оптимальным источником информации для фармаконадзора являются специалисты: семейные врачи, квалифицированные медицинские работники и фармацевты. В некоторых странах стоматологи, акушеры, медсестры и другие работники здравоохранения тоже имеют право назначать и вводить лекарства и поэтому тоже могут быть источником информации.

Кроме того, фармацевты и средний медицинский персонал могут сыграть важную роль в стимулировании оповещения и ее пополнении (например, в отношении комбинированного назначения препаратов и предшествовавшего использования лекарственных препаратов).

Производители лекарственных средств, будучи в первую очередь ответственными за безопасность своих продуктов, должны позаботиться о том, чтобы информация о предполагаемых побочных реакциях на их лекарства поступила в компетентные органы. Если сообщение о побочной реакции поступило в местный или национальный центр непосредственно от пациента, будет полезным связаться с его лечащим врачом для проверки и пополнения данных.

4.3. О чем сообщать?

На ранних стадиях существования системы фармаконадзора сообщения обо всех – известных и неизвестных, серьезных и несерьезных – подозрениях на побочную реакцию полезны и важны, поскольку необходимо для начала создать *культуру информирования*, в которой инстинктивной реакцией на любое подозрение на побочную реакцию будет сообщение в компетентную организацию. Врачам необходимо изучить, как и что именно сообщать, а персоналу Центра по фармаконадзору – научиться оценивать, кодировать и интерпретировать сообщения.

В устоявшихся системах фармаконадзора стало обычной практикой требовать информирования обо всех предполагаемых побочных реакциях, включая даже незначительные реакции в отношении новых лекарств. Для известных препаратов особую важность имеет сообщение о серьезных или необычных подозреваемых побочных реакциях, а известные и незначительные реакции представляют меньший интерес (определение *серьезной реакции* см. в Глоссарии). Подозрение на увеличение частоты проявления определенной реакции также является поводом для информирования соответствующих органов.

Несмотря на то, что фармаконадзор занимается в первую очередь фармацевтическими препаратами (включая контрасты для радиологического исследования, вакцины и диагностические средства), следует рассматривать также побочные реакции на медикаменты, используемые в традиционной медицине (например, лекарственные растения). Особый интерес представляет токсикомания (злоупотребление лекарствами или наркомания) и использования лекарств во время беременности (тератогенность) и в период лактации.

Кроме того, рекомендуется сообщать о низкой эффективности и подозрениях на фармацевтические дефекты препаратов, особенно если возможны производственные проблемы, подделка медикаментов или развитие устойчивости (например, к антибиотикам). Фармаконадзор и токсикологический контроль - тесно связанные области, поскольку проблемы случайной или преднамеренной передозировки могут вызывать сомнения в безопасности медицинского препарата.

Возможно, следует сообщать и о побочных реакциях на косметические препараты, особенно если они содержат устаревшие или токсичные ингредиенты (например, соединения ртути или кортикоиды в отбеливающих кремах). Если в стране нет других организаций, занимающихся этими проблемами, Центр по фармаконадзору может взять на себя вопросы, связанные с медицинским оборудованием, хотя для этого может понадобиться другая экспертиза.

Это руководство не содержит рекомендаций по сбору данных о побочных реакциях, возникших во время клинических испытаний. Указания по регистрации таких случаев и сообщению о них содержатся в руководстве по правилам надлежащей клинической практики (GCP) для испытания фармакологических препаратов.

4.4. Обязательное или добровольное информирование?

Во многих странах сообщение о побочных реакциях на медицинские препараты является добровольным, однако все большее количество стран вводит для работников сферы здравоохранения обязательное информирование о побочных реакциях (хотя обычно

законодательство не предусматривает штрафов за неподачу отчета). Относительно достоинств и недостатков этих подходов информации практически нет. Кроме того, в некоторых странах фармацевтические компании обязаны сообщать государственным органам здравоохранения обо всех подозрениях на побочные реакции.

5. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМИРОВАНИЯ

5.1. Централизованное или децентрализованное информирование?

Как правило, целью спонтанного мониторинга является получение информации по всей стране и использование базы данных центрального фармаконадзора для получения общей ситуации на национальном уровне. Тем не менее, сбор данных может быть количественно и качественно более эффективным, если он организован на региональном уровне, особенно в крупных странах и государствах с серьезными культурными различиями между регионами. Региональные центры, более тесно сотрудничающие со специалистами сферы здравоохранения, могут значительно улучшить коммуникации и обратную связь. При организации региональных центров необходимо обеспечить им условия для эффективного сотрудничества и обмена информацией с национальными центрами. Поскольку установление фармаконадзора в регионах требует большего количества специалистов и оборудования, она может повлечь за собой дополнительные расходы.

5.2. Стимулирование оповещений

Процесс информирования о побочных реакциях необходимо постоянно стимулировать. Очень важно добиться позитивного отношения к фармаконадзору у работников сферы здравоохранения, тогда сообщения о побочных реакциях станут общепринятой и естественной рутинной. В целом, стимулировать процесс информирования можно следующими методами:

- обеспечить легкий доступ к оплаченным картам-извещениям и другим средствам оповещения;
- подтверждать получение сообщения о побочной реакции на лекарства личным письмом или телефонным звонком;
- обеспечить обратную связь лицам, присылающим карты-извещения о побочных реакциях в форме журнальных статей, сводок побочных реакций или информационных бюллетеней;
- обеспечить участие персонала Центров в семинарах пред- и постдипломного обучения, а также в научных конференциях;
- сотрудничать с местными комитетами по лекарствам и фармаконадзору,
- сотрудничать с профессиональными ассоциациями;
- интегрирование фармаконадзора в практику клинической фармакологии и фармации по всей стране.

5.3. Низкий уровень активности оповещения

Низкий уровень оповещения – обычное явление во многих странах. Повышение уровня оповещений - задача довольно сложная, поскольку ее степень неизвестна и очень изменчива. Даже в развитых центрах количество сообщений о серьезных побочных реакциях может не превышать 10% от общего числа сообщений. Некоторые страны, которые уже много лет участвуют Международной Программе ВОЗ по Мониторингу лекарств, ежегодно получают около 200 сообщений о побочных реакциях на миллион

жителей от 10% практикующих врачей. Во многих странах показатели заполнения карт-сообщений находятся даже на более низком уровне.

Низкий уровень заполнения карт-сообщений может задержать обнаружение сигнала и вызвать недооценку масштабов проблемы. В любом случае, при определении сигнала важно не только количество сообщений, но и их обоснованность, а также качество предоставленной информации.

Кроме того, существует круг более расплывчатых проблем, требующих пристального внимания. Иногда врачи опасаются, что уведомление о побочных реакциях может вызвать сомнения в их компетентности или привести к судебному разбирательству. Некоторые специалисты не сообщают о побочных реакциях, поскольку сомневаются в определяющей роли медикамента в их возникновении (хотя на самом деле информирование о таких подозрениях является абсолютно необходимым). Низкий уровень информирования является одновременно техническим и психологическим феноменом. Ясность критериев отбора случаев, о которых следует сообщать, простота процедур и хорошая мотивация безусловно являются решающими для ликвидации этой проблемы.

6. ПРАКТИЧЕСКИЕ СТОРОНЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕНТРА ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ

6.1. Персонал

Специальные знания, необходимые для работы в Центре по фармаконадзору:

- Клиническая медицина
- Фармакология
- Токсикология
- Эпидемиология.

Обычно новый центр по фармаконадзору начинает работу с одного совмещающего сотрудника (как правило, терапевта или фармацевта) при некоторой секретарской поддержке. Со временем появляется необходимость в специалисте, основной обязанностью которого является изучение побочного действия лекарств, и в расширении секретарских обязанностей (см. §6.3, Непрерывность). Когда объем сообщений о побочных реакциях возрастет, необходимое число сотрудников можно будет определить исходя из того, что на обработку одной карты-извещения необходимо около часа.

6.2. Необходимое оборудование

- Многоканальный телефон
- Компьютер (база данных – см. §7.1, текстовый редактор)
- Принтер (подсоединенный к компьютеру)
- Факс
- Электронная почта
- Копировальный аппарат

6.3. Непрерывность

Постоянная доступность – это залог успеха Центра фармаконадзора. Поэтому Центру необходим постоянный секретарь, который будет отвечать на звонки и письма, поддерживать базу данных, заниматься документацией, координированием различных

видов деятельности и т.д. Непрерывность секретарской работы может быть достигнута путем сотрудничества со смежными департаментами, если у них будет достаточно ресурсов.

6.4. Консультативные комитеты

Междисциплинарный консультативный орган необходим для того, чтобы поддерживать на должном уровне качество следующих процессов:

- сбор и анализ данных;
- интерпретация данных;
- публикация информации.

Консультативный комитет может представлять следующие дисциплины:

- общая медицина;
- фармация;
- клиническая фармакология;
- токсикология;
- эпидемиология;
- патология;
- регуляция лекарств и обеспечение качества;
- информация о лекарственных препаратах;
- фитотерапия.

Также может оказаться полезной сеть опытных консультантов в различных областях. Если Центр расположен в больнице, то специализированная экспертиза обычно легко доступна.

6.5. Информационные услуги

Оказание качественных информационных услуг специалистам здравоохранения является первичной задачей фармаконадзора и эффективным методом стимуляции оповещения. В этих целях и для обработки сообщений Центр должен иметь доступ к подробному и современному каталогу литературы (библиографию по вопросам фармаконадзора можно получить в Центре Мониторинга в Уппсале).

Еще одним достоинством расположения Центра в клинике является возможность доступа к библиотеке учреждения. Национальные Центры фармаконадзора могут иметь онлайн-доступ к базам данных УМС и подписаться на рассылки бюллетеней по побочным реакциям и лекарственные бюллетени, публикуемые ВОЗ и множеством национальных и региональных Центров по всему миру (контактная информация ВОЗ – на стр. 24; адреса Центров можно получить в УМС).

6.6. Коммуникации

Рассылка лекарственного бюллетеня или газеты всем специалистам здравоохранения, или постоянная колонка в медицинском или фармацевтическом журнале может стать хорошим средством для распространения информации. Своевременные обновления сводок, конечно, важны, но сводки могут выпускаться относительно редко и их образовательное значение, как правило, несущественно. В случае крайней необходимости, срочно оповестить врачей об опасности можно письмами типа «Уважаемый доктор...».

6.7. Токсикологический контроль и информационные центры по лекарствам

Центры токсикологического контроля и информационные центры по лекарствам имеют много общего с Центрами фармаконадзора, и в плане организации, и с научной точки зрения. Если система фармаконадзора организуется в стране, где уже есть служба токсикологического контроля или центра по лекарствам, их совместное развитие будет более эффективным. В таком случае некоторые расходы (на секретариат, компьютеры, библиотеку) можно будет разделить между службами.

В любом случае, тесное сотрудничество между этими организациями крайне желательно.

7. АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ

Для анализа сообщений о побочных реакциях необходимо сочетание знаний в области клинической медицины, фармакологии, токсикологии и эпидемиологии. Повышение квалификации в этих областях может быть достигнуто путем обучения персонала Центра и привлечения консультантов. Анализ сообщений состоит из следующих элементов:

1. **Качество документации** (полнота и достоверность данных, качество диагноза, последующее наблюдение). Основные элементы сообщения перечислены в §4.1.
2. **Кодирование.** Названия лекарств должны регистрироваться в строгом систематическом порядке, например, согласно Лекарственному Справочнику ВОЗ, в основе которого лежит номенклатура INN (международных непатентованных названий) и анатомо-терапевтически-химическая классификация (АТС). Для кодирования побочных явлений следует использовать Номенклатуру Побочных Реакций ВОЗ (WHOART) или другую номенклатуру, получившую международное признание (например, MeDRA).
3. **Обоснованность** в отношении определения новых реакций, лекарственной регуляции, научной или образовательной ценности. Особенно важны следующие вопросы:
 - **Новое лекарство?** Новыми обычно считаются лекарства, которые находятся на рынке меньше 5 лет.
 - **Неизвестная реакция?** (т.е. не включенная в одобренную краткую характеристику препарата - SPC или не отмеченную в инструкции). Также важно, описана ли реакция в литературе, например в национальном лекарственном формулфре, Мартиндейле, «Побочных эффектах» Мейерса (книги и другие источники информации можно получить в Центре Мониторинга в Уппсале).
 - **Серьезная реакция?** (см. Глоссарий).
4. **Выявление дублирующих сообщений.** Некоторые характеристики случая (пол, возраст или дата рождения, время использования препарата и т.д.) могут использоваться для выявления дублирующих сообщений.
5. **Оценка причинной связи от применения лекарства или обвинение.** За редким исключением, сообщения описывают **подозреваемые** побочные реакции. Для структурированного установления возможности причинной связи между применением лекарства и побочным явлением Программой ВОЗ по мониторингу лекарств (см. Глоссарий), Европейской Комиссией и Французской национальной программой фармаконадзора было разработано несколько различных подходов. Эти системы основываются на четырех основных принципах:

- связь между приемом лекарства и возникновением побочного явления во времени (или месте)
- фармакология (включая современные знания о характере и частоте появления побочных реакций)
- медицинская или фармакологическая вероятность (признаки и симптомы, лабораторные анализы, патологические изменения, механизм),
- вероятность или исключение других причин.

Достоинство категорий обусловленности, разработанных ВОЗ, заключается том, что они просты в использовании и признаны международными организациями. Определения для отобранных побочных реакций были разработаны и утверждены на международном уровне. Для некоторых реакций были даже разработаны специальные алгоритмы установления обусловленности (Беничоу, 1994).

7.1.Обработка данных.

На ранних этапах карты-извещения можно обрабатывать вручную. Когда поток сообщений возрастет, лучше установить компьютерную систему, которая позволила бы обрабатывать информацию и осуществлять в базе данных поиск случаев по подозреваемому препарату и побочным реакциям.

Используемая компьютерная система на каждый медикамент должна содержать иерархический файл, который позволял бы регистрировать лекарства по торговому, генерическому (непатентованному) названию продукта и терапевтической категории. Аналогичной должна быть иерархическая система учета побочных реакций. Иерархические системы учета медикаментов и побочных реакций необходимы для того, чтобы хранить подробные описания случаев, и в то же время обеспечивать возможность быстрого поиска информации.

По возможности следует использовать номенклатуры и классификации лекарств (АТС, INN) и побочных реакций (WHOART, MeDRA), получившие международное признание. Это позволит сравнивать результаты исследований и обмениваться информацией на международном уровне. Особое внимание следует обратить на то, чтобы информация соответствовала требованиям Программы ВОЗ по мониторингу лекарственных препаратов. Подробную информацию о правильной организации электронной информации для передачи в базы данных ВОЗ можно получить в Центре Мониторинга в Уппсале. Создание новой системы компьютерного учета сообщений о побочных реакциях может оказаться нерентабельным, однако существуют коммерческие продукты, которые уже были протестированы системами фармаконадзора, и могут быть адаптированы для его нужд, включая перевод программы на государственный язык.

8. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ.

Данные, собранные для изучения побочного действия лекарств, могут использоваться в различных ситуациях по-разному.

8.1. Разработка и подтверждение гипотезы.

Одной из первичных задач фармаконадзора является определение на ранних стадиях гипотезы или сигналов (см. Глоссарий) возможных побочных реакций. Однако на ранних этапах сигналы могут быть слишком неопределенными, чтобы можно было сделать какие-

либо четкие выводы и предпринять регуляторные меры, и могут потребовать дальнейшего изучения (см. §8.5). Сигнал может быть подтвержден путем объединения случаев, описанных в сообщениях из разных стран. Из этого следует, что международное сотрудничество имеет особое значение.

8.2. Нормативное регулирование лекарственных средств

После одобрения (регистрации) лекарства вся доступная локальная и международная информация по его безопасности постоянно отслеживается органами лекарственного регулирования и производителем данного лекарственного препарата. Зачастую проблема решается адаптацией утвержденной информации о препарате (включением новых побочных эффектов, предупреждений, или изменением показаний). Иногда необходимы более строгие ограничительные меры, в худшем случае – даже изъятие торговой лицензии. Для одобрения определенного лекарства в отдельно взятой стране может оказаться полезной информация об опыте применения лекарства в странах, где оно уже используется (эту информацию можно получить, например, в Центре Мониторинга в Уппсале).

8.3. Информация.

Для распространения информации, представляющей актуальную важность или интерес, лучше использовать бюллетень побочных реакций лекарств или колонку в медицинском или фармацевтическом журнале. В случае крайне необходимости могут понадобиться прямые письма врачам и фармацевтам. Обычно такие акции проводятся совместно с регуляторными органами и экспертами фармацевтической компании.

8.4. Обучение и обратная связь.

Непрерывное (продолжающееся) пред- и постдипломное обучение специалистов здравоохранения – очень важный аспект фармаконадзора. Адекватные образовательные мероприятия могут значительно повысить осведомленность и бдительность специалистов в отношении побочных реакций и стимулировать оповещение. Сотрудничество с системой фармаконадзора может принести пользу Информационным центрам по лекарствам и Национальным формулярным комитетам.

8.5. Ограничения по использованию информации.

Как правило, сообщения о подозрениях на побочную реакцию довольно предвзяты, и интерпретация данных о реакциях может оказаться довольно сложной. Часто сигналы бывают необоснованными, и для подтверждения или опровержения (проверки гипотезы), а также для оценки частоты реакции, которая необходима для принятия регуляторного решения, требуется их дальнейшее изучение.

С одной стороны, Центр фармаконадзора имеет своей целью стимулирование использования собранных данных работниками сферы здравоохранения, но с другой стороны, он должен позаботиться о том, чтобы разнородная и неподтвержденная информация использовалась осторожно и с большой долей научной и социальной ответственности.

Система добровольного оповещения о случаях побочных реакций особенно эффективна при определении специфических побочных реакций или реакций, предположительно проявляющихся в определенном временном промежутке после приема лекарства

(например, анафилактического шока), и в гораздо меньшей степени способна выявить и изучить другие виды побочных реакций (например, канцерогенность препарата). Способность системы спонтанного оповещения определить реальную частоту проявления определенных побочных реакций довольно ограничена.

Подробные сообщения об историях болезни пациентов с ятрогенными травмами и последующее использование таких сообщений являются в той или иной степени секретными, и составляют врачебную тайну, поэтому конфиденциальность персональных данных необходима. Совокупность деталей истории болезни пациента может быть такой же уникальной, как отпечаток пальца, и поэтому являются потенциальными идентификаторами. Центрам фармаконадзора рекомендуется разработать протоколы обращения с информацией, в которых будут указаны категории лиц, имеющих доступ к данным и лиц, которым доступ к информации запрещен. Кроме того, в протоколе должно быть указано, кому и для каких целей может быть предоставлена определенная информация. В первую очередь конфиденциальность касается соблюдения тайны вовлеченной личности (пациента, корреспондента, врача) и учреждения (клиники). Во многих странах сводные данные сообщений о побочных реакциях не считаются конфиденциальными.

Помимо правовых обязательств, основой спонтанного мониторинга является совместное стремление медиков и пациентов сделать доступной информацию о побочных реакциях. Если данные фармаконадзора используются против воли сообщивших о реакциях, система в целом может потерпеть крах.

9. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ С ДРУГИМИ СТОРОНАМИ

9.1 Орган, осуществляющий лекарственное регулирование

Орган лекарственного регулирования должен быть безотлагательно информирован о подозрении на побочную реакцию, особенно если обнаружена серьезная или необычная реакция (например, не включенная в описание характеристик препарата). Кроме того, Центр фармаконадзора должен информировать регуляторные органы обо всех случаях, которые могут представлять для них интерес, и о росте частоты проявления побочных реакций.

9.2 Фармацевтические компании

Фармацевтические компании должны получать ту же информацию, что и регуляторные органы. В зависимости от ситуации, компании можно информировать напрямую или через регуляторные органы.

9.3. Профессиональные медицинские и фармацевтические ассоциации

Центр фармаконадзора должен стремиться к сотрудничеству с профессиональными медицинскими и фармацевтическими ассоциациями. В критических ситуациях эти ассоциации должны быть своевременно уведомлены.

9.4 Всемирная Организация Здравоохранения

Новообразованный Центр по фармаконадзору должен связаться с ВОЗ (Женева) и Центром Сотрудничества по вопросам международного мониторинга медицинских препаратов (Уппсала, Швеция).

9.5 Национальный Центр фармаконадзора

Помимо этого, могут быть полезными связи с национальными центрами фармаконадзора в соседних странах. Если эти центры имеют большой опыт работы, они смогут помочь в обучении персонала.

9.6. Учебные заведения

Необходимость изучения сущности и методов фармаконадзора диктуют необходимость ее включения в качестве неотъемлемой части в учебные программы высших учебных заведений. Кроме того, центр фармаконадзора может принимать участие в образовательных программах постдипломного обучения. Данные и гипотезы, выдвинутые системой фармаконадзора, могут представлять интерес для последующего изучения механизмов, частоты реакции и др. академическими фармакологическими и эпидемиологическими институтами и кафедрами..

9.7. Средства массовой информации и организации потребителей.

Поддержка национальных ассоциаций потребителей и пациентов может внести свой вклад в создание положительного образа фармаконадзора. Хорошие деловые отношения с ведущими журналистами могут быть полезны как для реализации стратегии управления рисками, так и в случаях возникновения острой лекарственной проблемы. Очень важно объяснить журналистам факт ограниченности данных фармаконадзора. (см. §8.5).

10. ДРУГИЕ ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ.

Добровольное информирование особенно эффективно для сбора сигналов об относительно редких, серьезных и неожиданных побочных реакциях. Для более редких побочных реакций могут использоваться другие методы, например клинические или групповые исследования. Кроме добровольного информирования появилось еще несколько методов сбора данных для фармаконадзора: мониторинг типа «назначение-явление», мониторинг типа «случай-контроль» и увязывание записей из многофункциональных баз данных. Кроме того, для оценки безопасности могут быть полезными данные об использовании лекарств.

11. ФИНАНСИРОВАНИЕ

Объем денежных средств, необходимых для фармаконадзора, можно рассчитать как функцию необходимого уровня информирования и численности населения (см. §5.3 и 6.1). Естественно, что сбор необходимого количества качественной информации, а также ее анализ и распространение имеют свою цену. Чтобы обеспечить себе непрерывное функционирование, центр фармаконадзора должен иметь основной постоянный источник финансирования. Этим источником могут служить отчисления от сборов за регистрацию

лекарств, или обязательные отчисления на нужды фармаконадзора. И то, и другое может быть включено в бюджет регуляторного органа.

Вдобавок к основным источникам, Центр может попытаться получить дополнительное финансирование от различных организаций, заинтересованных в изучении побочного действия лекарств, например:

- фонды медицинского страхования и страховые компании;
- кафедры университетов;
- профессиональные ассоциации;
- государственные департаменты, занимающиеся безопасностью лекарственных препаратов.

В виду серьезных последствий побочных реакций для общественного здоровья и коммерческих организаций, финансирование фармаконадзора должно быть непрерывным и устойчивым к давлению различных групп влияния, политическим изменениям и экономическим факторам.

ССЫЛКИ

Stephens MDB. Detection of New Adverse Drug Reactions.
MacMillan Publishers, 1998, ISBN 0-333-693914.

Strom B (Ed). Pharmacoepidemiology (2nd ed).
Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94058 5.

International Drug Monitoring: The Role of National Centres.
WHO Technical Report Series, No. 498, Geneva, 1972.

Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions.
Br J Clin Pharmacol 1988;26:1-11.

B.gaud B, Chaslerie A, Fourrier A, Haramburu F, Miremont G (Eds). Methodological approaches in pharmacoepidemiology. Applications to spontaneous reporting.
Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993. ISBN 0-444-81-577-5.

Griffin JP, Weber JCP. Voluntary systems of adverse reaction reporting. In: Griffin JP, D'Arcy PF, Harron DWG (Eds). Medicines: Regulation, Research and Risk.
Greystone Books, Antrim, 1989.

B.nichou C (Ed). Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management.
Wiley, Chichester, 1994. ISBN 0 471 94211.

Olsson S (Ed). National Pharmacovigilance Systems.
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden.
2nd ed 1999, ISBN 91-630-7678-0.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

Лекарство – фармацевтическое средство, используемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или для изменения физиологических функций у человека; полученное из различных источников и различными методами активное вещество, изменяющее функции организма, которое выпускается в удобной для применения лекарственной форме и разрешено к применению (зарегистрировано) для профилактики, лечения и диагностики.

Контроль безопасности лекарств (КБЛ) – выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций.

Побочное действие лекарств

Побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

Побочная реакция (ПР) – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Неожиданная ПР – такая реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по применению препарата и ее не ожидают исходя из существующих знаний о свойствах препарата, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат.

Эффекты типа А («действие лекарства») – эффекты, которые являются результатом фармакологического действия (их усиление). Эффекты типа А возникают довольно часто, зависят от дозы (тяжесть и частота увеличиваются при увеличении дозы). Их часто можно избежать подбором индивидуальной дозы для больного. Такие эффекты обычно воспроизводятся и изучаются в условиях эксперимента, и они бывают известны уже до поступления препараты в практику.

Эффекты типа Б («реакции больного») – возникают у небольшого числа больных, не зависят (или почти не зависят) от дозы препарата, возникают редко, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и трудны для изучения. Эффекты типа Б могут быть обусловлены иммунологическими и генетическими особенностями и возникают у больных с наличием предрасполагающих факторов (но часто о них бывает ничего не известно). К эффектам иммунологического характера относятся сыпь, анафилаксия, васкулиты, воспалительные повреждения органов, специфические аутоиммунные синдромы. Эффекты типа Б генетически обусловленной природы могут быть связаны с врожденными нарушениями метаболизма, дефицитом определенных ферментов, приводящих к нарушениям путей обмена или кумуляции токсических метаболитов (например, апластическая анемия и хлорамфеникол, гепатит и изониазид).

Побочные явления – любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что эти неблагоприятные проявления только совпадают по времени с приемом препарата.

Серьезные побочные явления:

- жизнеугрожающие или с летальным исходом;
- являются причиной госпитализации или удлинения ее срока;
- вызывают стойкую утрату жизнедеятельности или жизнеспособности;
- касаются злоупотребления и формирования зависимости;
- врожденные аномалии;
- возникновение опухолей.

Сигнал – информация о возможной причинно-следственной связи между побочным явлением и лекарством, о которой ранее ничего не было известно или сведения были недостаточны. Для того, чтобы отнести информацию к категории, обычно требуется, чтобы таких сигналов было больше одного. При этом учитывается серьезность события и качество информации.

Реакция взаимодействия – реакции, возникающие на фоне приема нескольких препаратов, которые являются следствием их взаимного влияния на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Местные реакции – реакции в месте приложения лекарства.

Реакции на отмену препарата – реакции, вызванные прекращением приема лекарств (кортикостероиды, бета-блокаторы, антикоагулянты и др.)

Врожденные аномалии – категории необратимых нарушений, возникающих у плода после контакта с лекарством, которое получала мать во время беременности (уродства развития, летальные исходы и др.)

Канцерогенные эффекты – увеличение частоты возникновения «спонтанных» злокачественных заболеваний, либо индукция новых.

Верификация (проверка) – процедуры, выполняемые с целью подтверждения того, что данные, представленные в конечном отчете, соответствовали оригинальным наблюдениям. Проверка может касаться медицинских записей, сообщений о ПР, компьютерных распечаток, статистических анализов и таблиц.

СТЕПЕНИ ДОСТОВЕРНОСТИ СВЯЗИ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВА С ВОЗНИКШЕЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ

Достоверная – клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препаратов и которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления ПР регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

Вероятная – клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

Возможная – клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить

наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

Сомнительная – клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

Условная – клинические проявления, включая нарушения лабораторных показаний, отнесенных к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

Не поддающиеся классификации – сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

ССЫЛКИ

Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance.
Drug Safety 1994;10:93-102.

B.gaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualisation of the method used in France.
Th.rapie 1985;40:111-8.

Meyboom RHB, Hekster YA, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Edwards IR.
Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance.
Drug Safety 1997;16:374-389.

Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, De Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of signal detection in pharmacovigilance.
Drug Safety 1997;16:355-365.

WHO CONTACTS

Essential Drugs and Medicines Policy

World Health Organisation
1211 Geneva 27
Switzerland
Tel: +41-22 791 2111
Fax: +41-22 791 4730
Website: www.who.int

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring *the Uppsala Monitoring Centre*

Stora Torget 3
S-753 20 Uppsala
Sweden
Tel: +46 -18 65 60 60
Fax: +46 -18 65 60 80
E-mail: info@who-umc.org
Website: www.who-umc.org

WHO Collaborating Centre for Drug Policy, Information and Safety Monitoring (Joint Centre)

Department of Pharmacology, Medical School,
University of Cape Town K45, Old Main Building, Groot Schuur Hospital Observatory - 7925, South Africa

Tel: +27-21 447 1618
Fax +27-21 448 6181
E-mail: pfolb@uctgshl.uct.ac.za

WHO Regional Office for the Americas, Pan

American Sanitary Bureau (AMRO/PASB) 525, 23rd Street, N.W.
Washington, D.C. 20037 USA

Tel: +1-202 974 3000
Fax: +1-202 974 3663
E-mail: feferenr@paho.org

WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean (EMRO)

P.O. Box No. 1517
Alexandria D 21563
Egypt
Tel: +203-487 0090/6/7/8
Fax: +203-483 8916 or 482 4329
E-mail: graaffp@who.sci.eg

WHO Regional Office for Europe (EURO)

8, Scherfigsvej
DK-2100 Copenhagen
Denmark
Tel: +45-3917 1717
Fax: +45-3917 1818
E-mail: whoeuro@vm.uni-c.dk

WHO Regional Office for South-East Asia (SEARO)

Indraprastha Estate
Mahatma Gandhi Road
New Delhi D110002
India
Tel: +91-11 331 78 04/7823
Fax: +91-11 331 8607/332 7972
E-mail: sheink@whosea.org

WHO Regional Office for the Western Pacific

(WPRO)

P.O. Box 2932

Manila 2801
Philippines

Tel: +632-521 8421 (Ext. 3408) Fax:
+632-521 1036 or 5360 279

E-mail: santosob@who.org

WHO Regional Office for Africa (AFRO)

Medical School, C Ward, Parirenyatwa
Hospital,
Mazoe Street, P O Box BE 773,
Belvedere, Harare,

Zimbabwe

Tel: +263-4 703580 Fax: +1 407 733 9090
E-mail: regafro@whoafr.org

