

А.В. Астахова, В.К. Лепехин

**Неблагоприятные
побочные реакции
и контроль
безопасности лекарств**

Москва
2004

УДК 159.9.51
ББК 88
Л 53

А 53 **Астахова А.В., Лепехин В.К.** Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: «Когито-Центр», 2004. – 200 с.

УДК 159.9.51
ББК 88

В книге изложены современные представления о неблагоприятных побочных реакциях (НПР), описаны основные методы выявления и оценки НПР, обоснована необходимость проведения послерегистрационных исследований новых лекарственных препаратов. Представлены основные принципы организации систем контроля безопасности лекарств, включая программу ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

Приведён анализ «факторов риска», способствующих увеличению случаев возникновения НПР, и предложены рекомендации по совершенствованию служб фармаконадзора и профилактике НПР. Вторая часть книги посвящена лекарственным поражениям печени, органов кроветворения и их диагностике, приведены данные о возможных НПР при беременности и грудном вскармливании новорожденных.

Книга предназначена для специалистов, работающих в области безопасности лекарств, широкого круга медицинских и фармацевтических работников, а также для студентов медицинских и фармацевтических вузов.

Все права защищены.

Любое использование материалов данной книги полностью или частично без разрешения правообладателя запрещается

ISBN 5-89353-144-2

© А.В.Астахова, В.К.Лепехин, 2004

ОГЛАВЛЕНИЕ

<i>От авторов</i>	5
ВВЕДЕНИЕ. Масштаб проблемы безопасности лекарств	7
ЧАСТЬ I	
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ	
Глава 1. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ	9
1.1. Лекарственные трагедии и осложнения фармакотерапии	9
1.2. Основные этапы исследования безопасности лекарств	14
1.3. Послерегистрационные исследования и наблюдения: почему необходимо изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику?	18
1.4. Становление и развитие систем контроля безопасности лекарств	20
1.5. Фармаконадзор: основные положения и задачи	32
1.6. Факторы, способствующие росту числа НПР	34
1.7. Рекомендации по совершенствованию службы контроля безопасности лекарств и профилактике НПР	40
Глава 2. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ (НПР) НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И МЕТОДЫ ИХ ВЫЯВЛЕНИЯ	44
2.1. Классификация неблагоприятных побочных реакций	44
2.1.1. Типы НПР и примеры	44
2.1.2. Факторы риска в развитии неблагоприятных побочных реакций	51
2.1.3. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой	57
2.2. Принципы, достоинства и недостатки некоторых методов выявления и изучения НПР	59
2.2.1. Метод спонтанных сообщений	59
2.2.2. Мониторинг взаимосвязи «НПР—лекарство» с помощью учета выписанных рецептов	68
2.2.3. Исследование типа «случай-контроль»	73
2.2.4. Интенсивное мониторирувание НПР в условиях стационара	75
2.2.5. Когортные исследования	76
2.2.6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном (УМЗБ)	77
2.2.7. Мета-анализ	78
Заключение	81
Список литературы	85

Глава 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ «ЛЕКАРСТВО-НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ» (КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ)	87
--	----

ЧАСТЬ II

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Глава 4. ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ ДИАГНОСТИКА	99
4.1. Фармакоэпидемиология лекарственных поражений печени	99
4.2. Рекомендации по диагностике лекарственных поражений печени	108
4.2.1. Разновидности поражений печени	110
4.2.2. Доказательства причастности лекарства к возникшим нарушениям	111
4.2.3. Другие причины возникновения поражений печени (этиология)	112
Заключение	119
Список литературы	119

Глава 5. АГРАНУЛОЦИТОЗЫ И НЕЙТРОПЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ ДИАГНОСТИКА	122
5.1. Фармакоэпидемиология агранулоцитозов и нейтропений	122
5.2. Рекомендации по диагностике	136
Список литературы	140

Глава 6. БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛЕКАРСТВА	142
6.1. Осложнения лекарственной терапии при беременности и грудном вскармливании	142
6.2. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами	155
6.3. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных женщин	167
6.4. Лекарства и вскармливание грудным молоком	168
Список литературы	175

ПРИЛОЖЕНИЯ	179
-------------------------	-----

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для того, чтобы лечиться, надо быть очень здоровым, так как при этом необходимо переносить не только болезни, но и лекарства»

Мольер

Глава 1

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ

О том, что лекарственные средства могут оказывать повреждающее воздействие на органы и системы организма человека известно давно, начиная с глубокой древности. Однако только во второй половине XX века, после начала промышленного производства лекарств и внедрения в медицинскую практику большого числа лекарственных препаратов с высокой биологической активностью, безопасность лекарств стала осознаваться как важная медицинская, социальная и экономическая проблема. Лекарственные препараты явились причиной многих неблагоприятных побочных реакций (НПР), в том числе тяжелых и даже с летальными исходами.

1.1. Лекарственные трагедии и осложнения фармакотерапии

Одна из первых лекарственных трагедий была связана с использованием в 1937 году в США эликсира сульфаниламида, содержащего в качестве растворителя токсическое вещество диэтиленгликоль. В результате применения этого препарата погибло 107 человек, причём большинство из них были дети [15].

Подобная «лекарственная эпидемия» повторилась через 60 лет в Гаити, где 109 детей получили тяжёлые отравления вследствие применения сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленг-

ликоля. У 88 детей осложнение имело летальный исход в результате развившейся острой почечной недостаточности [13].

Трагедия примерно такого же масштаба произошла во Франции в 1954 году, когда отравление препаратом сталиноном (органическое соединение олова, предложен для лечения ожогов) привело к гибели 100 человек [16].

Описанные выше отравления были связаны с токсическим действием компонентов, входящих в состав лекарственных средств. Однако нередко неблагоприятные побочные эффекты лекарств являются следствием их фармакологического действия или необычной реакции организма больного на лекарственное вещество. Первое объясняется тем, что не существует препаратов с абсолютным избирательным действием и, попадая в организм человека, лекарственное вещество оказывает влияние не только на больной орган или патологический процесс, но одновременно действует и на другие органы и ткани, вызывая те или иные изменения в них. Эти изменения могут приводить как к незначительным функциональным нарушениям, так и к весьма серьёзным осложнениям и даже к летальным исходам.

«Талидомидовая трагедия» — наиболее известный пример серьёзного непредвиденного неблагоприятного действия нового лекарственного препарата, от которого пострадали более 10 тыс. человек.

Препарат талидомид, разрешённый для применения в 1956 году в Западной Германии под названием контерган и в 1958 году — в Великобритании под названием дистал, был рекомендован беременным женщинам в качестве безопасного снотворного, успокаивающего, противорвотного средства. Он входил в состав многих комбинированных препаратов, рекомендуемых для снятия боли при кашле и для лечения бессонницы.

На конгрессе гинекологов в Кьеле (1961 г.) несколько ведущих специалистов обратили внимание участников конгресса на большое число детей, родившихся за предшествующие 10 месяцев с необычными врожденными аномалиями конечностей — фокомелией и микромелией.

У этих детей отсутствовали или были укорочены конечности. Специалисты не могли понять причину резкого возрастания числа новорожденных с различными уродствами, и связывали это в основном с возможной, перенесенной беременными женщинами вирусной инфекцией. Доктор Ленц был первым, кто на состоявшейся

в Дюссельдорфе в 1961 г. конференции по педиатрии, предположил, что причиной аномалии является лекарственный препарат контерган или талидомид [23].

В Западной Германии провели специальное исследование в 10 акушерских клиниках, и в результате было обнаружено, что за десятилетний период до внедрения талидомида в медицинскую практику (1949-1959 гг.) не было зарегистрировано ни одного случая фокомелии и микромелии у новорожденных. Но уже в 1959 г. выявили 10 таких случаев, в 1960 г. — 26 случаев, в 1961 г. — 477 случаев.

В другом исследовании установили, что из 46 женщин, у которых родились дети с подобными врожденными уродствами, 41 принимала в период беременности талидомид. В контрольной группе у 300 беременных, не принимавших препарат, родились нормальные дети. В дополнительных экспериментальных условиях на некоторых видах животных также удалось подтвердить, что этот препарат обладает тератогенными эффектами и вызывает характерные аномалии развития конечностей у плода. В результате полученных данных талидомид был запрещён для применения в медицинской практике и изъят с фармацевтического рынка в ноябре 1961 года.

Впоследствии было установлено, что в Западной Европе в общей сложности родилось более 10 тыс. детей с деформациями конечностей и другими дефектами в результате применения беременными женщинами талидомида. Большая часть таких случаев приходилась на Германию. В Великобритании таких детей насчитывалось около 500 [31].

В истории медицины имеется большое число примеров тяжёлых осложнений лекарственной терапии, включая летальные исходы. В табл. 1 приводятся некоторые из них [22].

Таблица 1

Некоторые примеры серьёзных, частых или неожиданных НПП на лекарственные средства за последние 100 лет

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1880	Хлороформ	Остановка сердца
1923	Цинкофен	Гепатит
1925	Соединения висмута	Синдром Николау
1933	Аминофеназон (амидопирин и пирамидон)	Агранулоцитоз
1938	Сульфаниламид (в диэтиленгликоле)	Отравления с летальным исходом

Таблица 1 (продолжение)

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1942	Соединения висмута	Гепатит, недостаточность почек
1946	Стрептомицин	Глухота
1950	Диоксид тория	Злокачественные новообразования
1952	Хлорамфеникол	Апластическая анемия
1953	Фенацетин	Нефропатия
1954	Сталинол	Отравления с летальным исходом
1958	Изониазид	Гепатит
1961	Талидомид	Фокомелия
1962	Прокаинамид	Системная красная волчанка
1962	Аймалин	Холестатический гепатит
1963	Препараты, содержащие мышьяк	Канцерогенные эффекты (кожа, лёгкие)
1963	Соли золота	Дискразии крови
1963	Хлорохин	Ретинопатии
1964	Фенилбутазон и родственные соединения	Апластическая амнезия, агранулоцитоз
1964	Аспирин и другие НПВС	Язвы ЖКТ и кровотечения
1964	Антитиреоидные препараты	Агранулоцитоз
1964	Сульфонамиды	Агранулоцитоз
1964	Резерпин	Депрессия
1964	Ингибиторы МАО (тратранилципронил)	Гипертензивные кризы (взаимодействие с лекарствами и пищей)
1965	Барбитураты	Привыкание
1966	Оральные контрацептивные средства	Тромбоэмболии
1966	Метилдофа	Гемолитическая анемия
1967	Ингаляционные симпатомиметики	Увеличение смертности у астматиков
1968	Ртутные диуретики	Нефротический синдром
1969	Аминорекс	Лёгочная гипертензия
1970	Клиохинол	Миело-оптическая нейропатия
1970	Нитрофурантоин	Полинейропатия, пневмония
1970	Фенацетин	Карцинома почек
1971	Изониазид (рифампицин)	Поражения печени
1972	Диэтилстилбестрол	Карцинома влагалища, урогенитальные врождённые аномалии
1972	Соединения висмута	Энцефалопатия
1972	Эритромицин (эстаолат)	Холестатический гепатит
1973	Амиодарон	Гипо- и гипертиреоз
1973	Нейролептики	Тардивная дискинезия
1973	Ко-тримоксазол	Синдром Стивена-Джонсона и др. серьезные реакции гиперчувствительности

Таблица 1 (продолжение)

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1974	Практолол	Склерозирующий перитонит(газо-слизисто-кожный синдром)
1974	Клиндамицин	Псевдомембранозный колит
1974	Пергексиллин	Гепатит
1975	Клозапин	Агранулоцитоз
1976	Глафенин	Анафилактический шок
1977	Вакцина против гриппа	Полирадикулоневрит
1978	Пергексиллин	Полинейропатия, гепатит
1979	Триазолам	Психоз, аномалии поведения, антероградная амнезия
1980	Тиениловая кислота	Поражение печени и почек
1981	Тиклопидин	Агранулоцитоз
1981	Пеницилламин	Индукция аутоимунных заболеваний
1981	Фенфлюрамин	Лёгочная гипертензия
1982	Кетоконазол	Гепатит
1982	Беноксапрофен	Фотодерматит
1982	Фенилпропаноламин	Гипертензия
1983	Зимелдин	Полирадикулоневрит
1983	Осмосин (индометацин)	Язвы кишечника
1983	Зомепирак	Анафилактический шок
1984	Вальпроат натрия	Тератогенные эффекты Спина бифида
1985	Цианиданол	Гепатит, гемолиз
1985	Миансерин	Агранулоцитоз
1985	Изоксикам	Токсический эпидермальный некролиз
1986	Номифензин	Лихорадка, гепатит,гемолитическая анемия
1986	Пириметамин, сульфадоксин	Синдром Стивена-Джонсона
1986	Альметрин	Полинейропатия
1986	Супрофен	Синдром почечных болей
1986	Офлоксацин	Психоз
1988	Пропанидин (сомбревин)	Анафилактический шок
1988	Динопростон	Разрывы матки
1988	Гризеофульвин	Тератогенные, мутагенные и канцерогенные эффекты
1988	Цефтриаксон	Камни желчных путей
1989	Бета-адреномиметики ингаляционные	Увеличение смертности астматиков
1990	Витамин А	Тератогенные эффекты
1990	Аспирин	Синдром Рейя
1990	Пирпрофен	Гепатит
1991	Дефероксамин	Оппортунистические инфекции (персинии, мукомикозы)

Таблица 1 (продолжение)

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1992	Фенфлюрамин (пондеракс) дексфенфлюрамин (адифакс, изолипан)	Лёгочная гипертензия, поражения клапанов сердца
1993	Пипольфен	Синдром остановки дыхания у детей
1993	Ретиноиды (изотретиноин роакутан), этретинат (тигазон), третиноин, ацитретин (неотигазон)	Тератогенные эффекты(враждённые уродства у плода)
1994	Интерферон-альфа	Пневмония, суициды
1994	Тамоксифена цитрат	Канцерогенные эффекты
1994	Фторхинолоны(перфоксацин)	Тендиниты(разрывы ахилова сухожилия)
1995	Лизиноприл	Апластическая анемия
1995	Тиaproфеновая кислота	Цистит
1995	Фелбамат	Апластическая анемия
1996	Мефлохин	Побочные эффекты со стороны ЦНС
1997	Индинавир	Гемолитическая анемия

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости изучения не только фармакологической активности, но и тщательного исследования переносимости каждого нового фармакологического средства. С этой целью должно проводиться всестороннее изучение его влияния на функцию всех жизненно важных органов и тканей.

В настоящее время во всех развитых странах законодательно приняты и утверждены требования к экспериментальным и клиническим испытаниям новых фармакологических средств. При этом особое внимание уделяется изучению их безопасности.

1.2. Основные этапы исследования безопасности лекарств

Исследование безопасности новых фармакологических средств можно подразделить на три основных этапа:

- 1 – доклинические (экспериментальные) исследования,
- 2 – клинические испытания,
- 3 – послерегистрационные исследования.

Каждый этап является чрезвычайно важным и необходимым для решения вопроса о возможности продолжения исследования нового препарата и его применения в медицинской практике.

Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения

При доклинических исследованиях в экспериментах на разных видах животных изучают острую и хроническую

токсичность, а также специфические виды токсичности (канцерогенность, мутагенность, эмбриотоксическое действие и тератогенность) нового фармакологического средства.

При экспериментальном токсикологическом исследовании выявляют степень безопасности испытуемого препарата. Результаты этих исследований позволяют ориентировать исследователей в отношении возможных неблагоприятных побочных эффектов в случае дальнейшего проведения клинических испытаний.

Первое представление о безвредности изучаемого фармакологического вещества получают при изучении острой токсичности. Важным показателем токсичности является соотношение средней смертельной дозы (вызывающей гибель 50% животных) со средней «терапевтической» дозой, вызывающей ожидаемый фармакологический эффект.

Изучение хронической токсичности фармакологического средства проводится на разных видах животных.

Учитывая тот факт, что практически не существует лекарственных веществ с абсолютно избирательным действием, и то, что фармакологическое средство может оказывать влияние на многие органы и ткани, при изучении хронической токсичности проводят исследования функционального состояния всех жизненно важных систем и органов (дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, эндокринных желез). Кроме того, регистрируют изменения веса животных и их поведения. Периодически контролируют морфологические изменения в органах и тканях [4].

Срок изучения хронической токсичности должен значительно превышать предполагаемый курс применения препарата в клинике.

Доклинические исследования являются необходимым и весьма важным этапом изучения новых фармакологических средств, однако они не могут гарантировать их безопасности при использовании в клинической практике.

Подтверждением этому является большое число конкретных наблюдений.

Хлороформ – пример того, как непросто и не сразу принимались адекватные профилактические меры в ответ на выявленные тяже-

лые случаи побочных эффектов [31]. Этот препарат впервые стали применять в качестве средства для наркоза у животных в 1847 году. И в том же году в Великобритании он был впервые применен у человека. С расширением использования хлороформа все чаще стали появляться сообщения о внезапных летальных исходах во время начала наркоза. Нередко погибали молодые практически здоровые люди, которым проводили малые хирургические операции под хлороформным наркозом. В 1877 году Британская медицинская ассоциация возглавила исследование результатов экспериментального изучения препарата и фатальных клинических случаев. В итоге был сделан вывод о том, что хлороформ опасен не только тем, что он в больших дозах угнетает дыхание, но и оказывает неблагоприятное воздействие на сердце (вплоть до остановки сердца) даже при его использовании в малых дозах.

Изучение этого вопроса было первым большим совместным исследованием, в котором принимали участие специалисты разных стран. Но история с хлороформом на этом не закончилась. Многие врачи не согласились с такими выводами, потому что они не наблюдали подобных случаев в своей практике, так как это осложнение возникало относительно редко. Спустя 42 года после первого было инициировано дополнительное изучение препарата на собаках. Результаты этого исследования показали безопасность хлороформа.

Противоречивость проведенных исследований послужила основанием для проведения еще одного исследования, выводы которого были еще более категоричными: «хлороформ безопасен в той же степени, что и виски или вода». Однако продолжающаяся регистрация случаев осложнений с летальными исходами у людей позволила заключить, что результаты экспериментальных исследований нельзя экстраполировать на людей. В последующем было установлено, что хлороформ у людей повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, что может вызывать фибрилляцию желудочков сердца. Именно такие процессы имели место в момент индукции анестезии у больных, особенно с нарушенным нервно-психическим статусом.

Бета-адреноблокатор пропранолол – еще один пример, подтверждающий положение о том, что доклиническое изучение фармакологических веществ не обеспечивает их полной безопасности при последующем применении в клинической практике [9, 21]. Это связано с тем, что при экспериментальных исследованиях на животных не всегда воспроизводятся многие НПР, возникающие у человека.

Препарат был изъят с фармацевтического рынка Великобритании и ряда других стран в связи с выраженными серьёзными побочными реакциями (керато-конъюнктивиты, склерозирующие перикардиты и перитониты), некоторые из которых стали причиной летальных исходов. Ретроспективный анализ показал, что токсикологические испытания на животных были проведены очень тщательно и в полном объёме в соответствии с требованиями. Однако экспериментальные исследования на нескольких видах животных не позволили найти модель для воспроизведения указанных побочных эффектов, возникающих у людей.

Считается, что изучение общей токсичности препарата на животных позволяет предсказать переносимость его человеком только на 65-70 % [27]. Это связано прежде всего с видовыми различиями животных и человека в чувствительности к ксенобиотикам.

Приведенные примеры свидетельствуют о необходимости продолжения изучения нового препарата уже в клинических условиях с учетом данных, полученных в эксперименте.

Клинические испытания — первые представления о безопасности нового препарата для человека

Основной целью клинических испытаний является изучение переносимости и терапевтической или профилактической

эффективности испытуемого препарата у человека.

Клинические испытания обычно проводятся в три или четыре фазы.

Фаза 1 — первое представление о переносимости испытуемого препарата. Как правило, эта фаза исследования проводится на небольшом числе здоровых добровольцев (10-20 человек). При этом изучается влияние препарата на функцию жизненно важных органов и проводятся фармакокинетические исследования.

Фаза 2 — уточнение дозировки и схемы применения испытуемого препарата, определение его терапевтической эффективности, продолжение изучения его переносимости. Эти исследования проводятся на относительно небольшом числе больных (100-200 человек).

Фаза 3 — контролируемые исследования в сравнении со стандартным лечением соответствующего заболевания. Число больных может составлять сотни и даже тысячи, продолжительность испытания может достигать 6-12 месяцев. На этой же фазе клинических испытаний уточняются терапевтические свойства испытуемого препара-

рата и накапливаются данные о спектре и частоте возникновения неблагоприятных побочных реакций.

Фаза 4 – проводится после регистрации нового препарата с целью дальнейшего изучения его эффективности и переносимости, выявления НПР, возникающих относительно редко.

Клинические испытания позволяют установить терапевтическую или профилактическую эффективность нового препарата и выявить наиболее часто возникающие НПР на его применение. При этом редко встречающиеся осложнения (включая серьёзные и даже летальные) могут остаться не выявленными. Это связано прежде всего с тем, что клинические испытания проводятся на относительно небольшом числе больных (1-2 тысячи, а иногда значительно меньше). В то же время в соответствии со статистическими требованиями для выявления НПР, возникающей с частотой 1: 10 000, в исследование необходимо включить 30 000 больных, а чтобы выявить три подобных случая число больных должно составлять 65 000. И это без учёта фонового (базового) числа возникающих сходных клинических проявлений [10].

Кроме того, клинические испытания проводятся в относительно искусственных условиях, когда больные для исследования подбираются согласно определённым критериям включения и исключения, лечение проводится под очень строгим контролем, исключаются сопутствующие патологии и использование других лекарственных препаратов. Как правило, клинические испытания не проводятся на пожилых людях, беременных женщинах и детях.

После регистрации нового лекарственного препарата и внедрения его в широкую медицинскую практику условия его применения в реальной жизни значительно отличаются от клинических испытаний, и возрастает во много раз число больных, имеющих индивидуальные особенности в чувствительности к ксенобиотикам.

1.3. Послерегистрационные исследования и наблюдения: почему необходимо продолжать изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику?

Не только население, но и многие медицинские работники ошибочно считают, что разрешение соответствующего контрольно-разрешительного органа на использование в медицинской практике но-

вого препарата после экспериментальных и клинических испытаний является гарантией его безопасности. Однако, практика показала, что это далеко не так.

Многочисленными исследованиями было установлено, что выявление всего спектра НПР возможно только в процессе широкого клинического применения препаратов.

При этом от момента внедрения нового препарата в медицинскую практику до обнаружения у него способности вызывать определённые осложнения может проходить довольно много времени, иногда несколько десятков лет. Так, например, для того, чтобы установить тот факт, что аминофеназон (амидопири, пирамидон), поражая костный мозг, угнетает кроветворение, потребовалось 47 лет его широкого применения. Амидопирин применяется в медицине с 1889 г., и только в 1933 г. появилось предположение о том, что он и другие препараты, содержащие бенzenовое кольцо, могут быть причиной развития агранулоцитоза. В связи с этим безрецептурная продажа амидопирина была запрещена в Великобритании в 1936 г., а в США – в 1938 г. В дальнейшем (70-80-е гг.) препарат был запрещен к применению в 38 странах [31].

На установление причинно-следственной связи между приёмом ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и желудочными кровотечениями ушло почти 40 лет и ещё около 20 лет на то, чтобы этот факт стал общепризнанным. Аспирин был внедрен в медицинскую практику в 1899 г., и только в 1938 г. было установлено, что он может вызывать эрозивное поражение желудка [30].

Первое сообщение о гепатотоксичности синкофена (анальгетик, применявшийся при подагре) появилось после 15 лет (с 1908 по 1923 гг.) его применения. Оральные контрацептивные средства внедрены в практику в 1957 г. и до 1965 г. не было доказательств того, что они вызывают венозные тромбозы [31].

В Великобритании за период с 1971 по 1994 год было зарегистрировано в качестве лекарственных средств 525 новых химических соединений. Из них после определённых сроков использования в медицинской практике из-за проблем безопасности (серьёзных НПР) 35 препаратов были изъяты с фармацевтического рынка самими разработчиками и ещё 22 были запрещены для применения Комитетом по безопасности лекарств [18]. Все эти 57 лекарственных средств были разрешены для применения после тщательных экспериментальных исследований и клинических испытаний, по результатам которых

контрольно-разрешительные органы Великобритании сделали заключение об их безопасности. Только через некоторое время после широкого применения выяснилось, что риск при их использовании (НПР) значительно превышает пользу (терапевтический эффект).

В связи с тем, что доклинические и клинические испытания не позволяют выявить весь спектр возможных НПР и частоту их развития, очевидна необходимость продолжения исследований и оценки НПР на лекарственные препараты после их регистрации. С этой целью во многих странах стали создаваться специальные центры и службы по контролю безопасности лекарств.

1.4. Становление и развитие систем контроля безопасности лекарств в разных странах

Осознание важности проблемы осложнений лекарственной терапии и необходимости контроля безопасности лекарств пришло первоначально к медицинской общественности, а не к представителям государственных контрольно-разрешительных органов. Медицинские ассоциации и научные медицинские общества были инициаторами создания различных структур для мониторинга лекарственных препаратов.

Первой официальной организацией, специально созданной для исследования побочных эффектов лекарственных средств, можно считать Департамент по изучению дискразий крови, вызываемых лекарствами (США). Эта организация была учреждена в 1952 году Советом по фармации и химии Американской медицинской ассоциации [12]. И затем в 1960 году Управление по пищевым и лекарственным продуктам США (Food and Drug Administration) утвердило и спонсировало специальную программу по мониторингу НПР и сбору сообщений о них в больницах. В ФРГ сообщения о НПР, поступавшие от врачей, фармацевтов и производителей лекарств, начала учитывать и оценивать ещё в 1958 году Комиссия по лекарствам Германского медицинского общества [32].

С целью предупреждения НПР на новые лекарственные средства в разных странах были приняты постановления и законы, направленные на обеспечение безопасности больных.

Так, в России уже в 1936 году Бюро учёного медицинского совета Народного комиссариата здравоохранения РСФСР приняло резолюцию «О порядке испытания новых лекарственных средств и

методик, которые могут представлять опасность для здоровья и жизни человека». В этой резолюции был определён необходимый объём исследований для получения информации о безопасности новых лекарственных препаратов и медицинских методов (*Сборник постановлений Учёного медицинского совета Наркомздрава РСФСР, 1937, 1-4, 37-38*].

Конгресс США в ответ на трагедию, вызванную отравлением диэтиленгликолем, принял в 1938 году Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических препаратах, устанавливающий порядок получения разрешения на применение в медицинской практике нового лекарственного препарата. Согласно принятому закону, фармацевтические фирмы были обязаны представлять государственному контрольно-разрешительному органу документацию (New Drug Application), содержащую доказательства не только эффективности препарата, но и его безопасности.

Постепенно в разных странах стали создаваться специальные государственные организации, ответственные за проведение работы по выявлению и исследованию НПР.

Великобритания была одной из первых стран, где был создан специальный орган для контроля безопасности лекарств. В июне 1963 г. при министерстве здравоохранения Соединённого Королевства учредили Комитет по безопасности лекарств [16].

В 1964 году в Великобритании была начата так называемая «программа жёлтых карт». Эта программа спонтанных добровольных сообщений о НПР получила своё название благодаря жёлтому цвету специальных форм-извещений о НПР, которые медицинские и фармацевтические работники должны были заполнять в случае обнаружения побочных явлений во время или после применения лекарственного препарата. Начиная с 1986 года, в Великобритании число ежегодно присылаемых сообщений находится в пределах 15-20 тысяч.

Следует отметить, что Советский Союз был также в числе первых стран, организовавших специальный центр по изучению НПР [3]. В 1969 году при Минздраве СССР [6] был создан Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств.

В некоторых странах были разработаны законодательные акты, обязывающие субъектов обращения лекарственных средств проводить изучение безопасности новых препаратов и после их регистрации (постмаркетинговые наблюдения).

Функции служб контроля безопасности лекарств (КБЛ) возлагались на специально организованные в странах центры (или сети центров), ответственные за проведение работы по выявлению, регистрации и оценке НПР, а также предоставлению специалистам соответствующей информации.

Структура, размеры, местоположение в контрольно-разрешительной системе, оснащение, юридические полномочия таких центров в разных странах существенно различаются .

В большинстве стран национальные центры по контролю безопасности лекарств (НЦ КБЛ) включены в структуру контрольно-разрешительных систем, регламентирующих обращение лекарственных средств. К таким странам относятся Австралия, Канада, США, Франция, Германия, Япония и многие другие.

В некоторых странах НЦ КБЛ входят в структуру контрольно-разрешительной системы, но располагаются на базе университетов или больниц. Так, в Новой Зеландии, Хорватии, Индонезии и Южно-Африканской Республике выполнение функций НЦ КБЛ поручено университетским центрам [32]. Опыт работы этих центров показал, что такая система, обеспечивает довольно высокий уровень фармаконадзора в стране.

Во Франции система контроля безопасности лекарств сразу создавалась как децентрализованная или региональная [24]. В 1973 году в качестве эксперимента Министерство здравоохранения одобрило создание 6 региональных центров фармаконадзора в различных провинциях. К 1979 году число таких центров увеличилось до 15, а к 1984 году — до 29. В 1980 году система контроля безопасности лекарств во Франции была утверждена законом, и с этого времени врачам и фармацевтическим компаниям вменялось в обязанность сообщать о выявленных случаях НПР в региональные центры КБЛ. Национальный центр фармаконадзора Франции принимал и вводил в базу данных только те сообщения о НПР, которые были представлены через региональные центры. Число сообщений о НПР, направляемых врачами, постоянно возрастало. Если в 1977 году было прислано 1396 сообщений, в 1982 году — 4373 сообщения, то в 1987 их уже было 7352, а общее число сообщений в базе данных к 1987 году превысило 51 000 .

В Великобритании первоначально был организован один национальный центр КБЛ, входящий в структуру контрольно-разрешительной системы, а через некоторое время было создано 5 региональ-

ных центров, которые функционируют на базе университетских стационаров. На региональные центры возлагается ответственность за стимулирование активности медицинских учреждений в обеспечении сообщениями о НПР.

В Японии выбрали другую систему. Министерство здравоохранения обязало большое число больниц, названных «контролирующими больницами», проводить работу по выявлению и учету НПР. Клиницисты этих больниц должны сообщать национальному центру КБЛ обо всех наблюдаемых НПР. Кроме того, 2477 «контролирующих аптек» назначены ответственными за информирование о НПР на безрецептурные препараты.

В Канаде и Новой Зеландии НЦ КБЛ функционируют и как информационные центры по вопросам отравлений. Такое совмещение функций может служить целесообразной моделью для других стран, так как неблагоприятная побочная реакция и интоксикация часто взаимосвязаны.

Международное сотрудничество в области контроля безопасности лекарственных средств

Уже через 6 месяцев после того, как стало ясно, что «эпидемия» рождений детей с различными физическими недостатками была связана с лекарственным препаратом, ВОЗ начала в 1962 году *Международную программу по безопасности лекарств*. В задачи этой программы входило:

- оказание помощи правительствам стран-членов ВОЗ в создании и развитии систем мониторинга лекарств для выявления и изучения НПР;
- оказание помощи в подготовке специалистов в области контроля безопасности лекарств;
- организация и проведение проекта ВОЗ по созданию международной системы мониторинга НПР на лекарственные препараты;
- сбор и распространение информации об административных мерах контрольно-разрешительных органов разных стран по запрещению или ограничению применения лекарственных средств из-за НПР.

В 1967 году Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) приняла резолюцию, послужившую основой для создания международной системы мониторинга лекарств (*WHA 20.51*). Для выполнения этого

проекта был создан специальный Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств. Сначала в данной программе приняли участие 10 стран: Австралия, Великобритания, Канада, Новая Зеландия, Ирландия, Нидерланды, США, ФРГ, Чехословакия и Швеция [14].

В 1970 году к Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств присоединились ещё 8 стран (Болгария, Дания, Израиль, Норвегия, Польша, Финляндия, Югославия и Япония).

В настоящее время в Программе ВОЗ участвуют 72 страны и ещё 8 стран являются её ассоциативными членами.

Центром ВОЗ были разработаны и направлены в страны-участницы Программы унифицированные формы-извещения для представления информации о подозреваемых НПР. Поступающие от национальных центров сообщения обрабатывались, анализировались и заносились в базу данных.

В течение двух лет пробной фазы проекта в Центр ВОЗ поступило 24 719 сообщений о НПР [30].

Важной работой Центра ВОЗ была также разработка методов выявления и изучения НПР конкретных препаратов и изучение возможности использования получаемой информации для совершенствования фармакотерапии. В настоящее время Центр ВОЗ в среднем получает 150–200 тыс. сообщений в год. В глобальной базе данных ВОЗ к 2003 году содержалось более 3 млн. сообщений.

Получая информацию от 80 стран, Центр ВОЗ имеет уникальную возможность для раннего выявления даже редко возникающих серьёзных НПР на новые лекарственные средства. Одна из наиболее важных функций ВОЗ – предоставление информации по проблемам безопасности лекарств всем заинтересованным организациям и в первую очередь контрольно-разрешительным органам стран. Вся информация о поступивших в Центр ВОЗ сообщениях периодически направляются странам-участницам Программы.

По запросам соответствующая информация может быть предоставлена исследователям лекарственных средств и фармацевтической промышленности.

С 1982 года ВОЗ выпускает информационные письма (*WHO Newsletters*), которые содержат сообщения о НПР, полученные из национальных центров и бюллетеней о безопасности лекарств разных стран. В случае возникновения серьёзных проблем с каким-либо препаратом ВОЗ рассылает всем странам срочные сообщения (*Alerts*).