

УДК 615.1:614.35

ОРГАНИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В МИРЕ – МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

К.А. Загородникова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
(191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)

Ключевые слова: фармаконадзор, нежелательные лекарственные реакции, метод спонтанных сообщений, база данных.

ORGANIZATION OF PHARMACOVIGILANCE IN THE WORLD – METHODOLOGICAL APPROACHES

K.A. Zagorodnikova

North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov
(41 Kirochnaya St. Saint-Petersburg 191015 Russian Federation)

Summary. Medications safety is a relevant problem in the world, requiring global action. International system of pharmacovigilance is based on the method of spontaneous adverse drug reaction reporting, which helps to build databases and detect signals of possible new adverse drug reactions using statistical methods. This method is used internationally, however, organizational features may be different. European Union obliges pharmaceutical companies to monitor adverse drug reactions related to each international non-proprietary name, but not each trade name. In the USA, as well as in Russia, quality of single drug batches is monitored, aiming at identification of poor quality products. In order to improve efficiency of pharmacovigilance several measures can be used – teaching interventions, use of healthcare databases etc. Important aspect is support of research centers, doing research in the area of various aspects of drug safety. Specific approach is required for organization of pharmacovigilance in pregnant women, where spontaneous reporting is not that effective. The most widely used methods are registries and prospective non-interventional observation. In order to provide effective functioning of pharmacovigilance all participants of the healthcare system should be equally involved, including patients, doctors, pharmaceutical companies, regulatory organs, research and educational centers.

Keywords: pharmacovigilance, method of spontaneous reporting, adverse drug reaction, database.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 1, p. 11–15.

Лекарственные средства (ЛС) для лечения разнообразных заболеваний использовали во все времена, но экспериментальное изучение воздействия различных природных компонентов на организм человека началось в XIX веке, и только в 1932 г. Поль Мартини сформулировал методологию клинического исследования [26]. XX век ознаменовался гигантским скачком в развитии медицины в целом и фармакологии в частности. Но чем эффективнее становилось лечение, тем подчас более значимыми делались побочные, нежелательные эффекты лекарственной терапии. Наиболее громко эта проблема заявила о себе в 60-е годы XX века, когда по причине недостаточного внимания к новому ЛС «Талидомид», выпущенному на рынок компаниями Chemie Grunenthal и Astra и описанному как средство, лишенное побочных эффектов, тысячи детей, матери которых получали препарат во время

беременности как обычное успокоительное, родились с аномалиями развития конечностей [21]. Только после этого ВОЗ была инициирована программа мониторинга безопасности ЛС [30]. В настоящее время в мире по причине нежелательных лекарственных реакций (НЛР), по разным оценкам, происходит от 4 до 30 % госпитализаций, и затраты здесь могут исчисляться миллиардами долларов США в год [27]. Эта статья посвящена обзору существующих в настоящее время подходов к мониторингу безопасности ЛС.

Программа мониторинга безопасности ЛС ВОЗ

В 1963-м г. 16-я ассамблея ВОЗ приняла резолюцию о необходимости быстрее распространения информации о безопасности ЛС, вслед за чем в 1968-м г. была создана, а в 1971-м г. утверждена исследовательская программа международного мониторинга. До настоящего времени она остается наиболее важной глобальной системой, объединяющей усилия всего мира в борьбе за безопасность лекарств [28, 32]. Система мониторинга безопасности ЛС сегодня основана на методе спонтанных сообщений (МСС). Любой врач или другой специалист здравоохранения сообщает о подозрении на связь нежелательного эффекта и ЛС. Эти сведения поступают в национальные центры мониторинга безопасности ЛС, после чего – в координирующий центр ВОЗ в Швеции (Уппсала) [29]. Основная задача координирующего центра ВОЗ состоит в поддержании электронной базы данных спонтанных сообщений (VigiBase) и ее математической обработки, итогом которой может стать формирование «сигнала» – извещения о возможной причинно-следственной связи нежелательного эффекта и ЛС, которая ранее не была выявлена или задокументирована [28]. Центр осуществляет независимые инновационные исследования и аккумулирует научные данные, а также проводит консультации и обучение специалистов регуляторных органов, профессионалов здравоохранения, исследователей и фармацевтических компаний по вопросам безопасности ЛС. К 2014 г. в программе, которая уже содержит более 9 миллионов спонтанных сообщений, задействованы 147 стран, что обеспечивает охват 95 % населения Земли. Россия – официальный участник этой программы с 1998 г. Обратная связь с национальными центрами осуществляется двумя путями – по запросу или публикацией сообщений о выявленных в ходе анализа базы сигналах, информация о которых

Загородникова Ксения Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и клинической фармакологии СЗГМУ; e-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

может использоваться национальными центрами для инициации внутренних административных решений или дополнительных исследований. Несмотря на независимый характер программы ВОЗ, она находится в тесной связи с регуляторными органами. Так, Европейское медицинское агентство сотрудничает с центром ВОЗ в рамках научных проектов, а также консультаций по вопросам своевременного предоставления информации о НЛР в *VigiBase* [29].

Организация национальных систем фармаконадзора

Евросоюз. В 2012-м г. в странах Евросоюза произошло масштабное обновление законодательства, связанного с мониторингом безопасности ЛС – была выпущена директива [13], согласно которой все сообщения о подозрении на НЛР должны регистрироваться в единой базе данных – *Eudravigilance* [15], информация из которой, в свою очередь, поступает в *VigiBase*. Доступ к базе *Eudravigilance* сделан максимально широким, и в будущем может стать доступным и для пациентов. Несмотря на то, что предполагается существенная активность в регистрации сообщений среди врачей, основные обязательства по контролю за безопасностью ЛС возложены на держателей регистрационных удостоверений (РУ), которые обязаны собирать любую информацию о пользе и рисках своего продукта в научной литературе, клинической практике, а также, соответственно современным данным, планировать и модернизировать программы по изучению потенциальных рисков. С целью минимизации затрат такие файлы создаются не для каждого торгового наименования, а для одной субстанции, и полученная информация автоматически распространяется на все воспроизведенные ЛС. Важным нюансом является то, что обязательной регистрации подлежат не только случаи НЛР, возникающие при применении ЛС согласно инструкции, но и случаи использования не по показаниям или с нарушением режимов дозирования, т.к. это позволяет гораздо полнее описывать возможные риски, возникающие в обычной практике. Для экспертизы предоставляемой информации и вынесения предложений по регулированию обращения ЛС создан особый комитет по оценке рисков в фармаконадзоре (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). Обязательства контролировать реализацию программы фармаконадзора возложены на страны-члены Евросоюза [2]. В 2014-м году было положено начало совместным консультациям в реализации фармаконадзора между Евросоюзом и США [12].

США. В США мониторинг безопасности ЛС также в первую очередь вменен в обязанности, возлагаемые на держателей РУ, которые основаны на документе «Правильная практика фармаконадзора и фармакоэпидемиологического анализа» (*Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment*) [17], регламентирующем сбор и анализ спонтанных сообщений о НЛР. Держателям РУ предлагается не только собирать спонтанные сообщения, но и предоставляется необязательная возможность их анализировать, выявляя

сигнал. Регистрации подлежат и случаи ненадлежащего использования средств и, в отличие от европейской системы, американская направлена на выявление некачественных партий ЛС. Для поиска информации в базах данных U.S. Food and Drug Administration (FDA) предлагает специально разработанные для этого алгоритмы, базирующиеся на статистических моделях, наиболее популярной среди которых является *Multi-Item Gamma Poisson Shrinker* [8]. Так же как в других странах, в США существует электронная система для добровольного внесения информации о НЛР – *FAERS* (*FDA Adverse Event Reporting System*). Система открыта для фармацевтических компаний, профессионалов здравоохранения и пациентов. База данных доступна по запросу, а также в виде обобщенной статистической информации. Инициативы FDA включают широкое сотрудничество с научно-исследовательскими организациями, работающими в области безопасности лекарственной терапии. Большое значение уделяется изучению роли фармакогенетики в предрасположенности к развитию НЛР. Для этого выделяются гранты и выполняются совместные с научно-исследовательскими центрами проекты. Одновременно с этим, документ для держателей РУ рекомендует фармацевтическим компаниям планировать и собственные фармакоэпидемиологические исследования, а также создавать регистры, которые определяются как «организованная система для сбора, хранения, получения, анализа и распространения информации об отдельных людях, подвергшихся определенному медикаментозному воздействию в связи с определенным заболеванием, либо состоянием, предрасполагающим к развитию какой-либо реакции». Регистры имеют преимущества перед базами спонтанных сообщений, поскольку они содержат информацию об исходах медикаментозного воздействия. Помимо инициации регистров держателям РУ рекомендуются опросы населения, что тоже может способствовать получению сведений о возможных НЛР.

Азия. В странах Азии, как и в большинстве стран мира, фармаконадзор организован по единой схеме – государственный регуляторный орган собирает сообщения о НЛР от производителей ЛС и от специалистов здравоохранения и предоставляет потребителю обобщенную информацию [9]. Методы, применяемые для выявления сигналов, могут варьировать. Так, в Японии для ряда онкологических ЛС используется метод сплошной регистрации медикаментозного воздействия, позволяющий обнаружить потенциальные НЛР более оперативно. Несмотря на то, что азиатский фармацевтический рынок занимает третье место в мире, существуют ограничения в гармонизации данных фармаконадзора из этих стран. Это связано с этническими фармакогенетическими различиями, разницей в особенностях терапии, существенной роли возможных взаимодействий между традиционными и нетрадиционными методами лечения.

Россия. История развития и современная организация фармаконадзора в России были ранее освещены в отечественной литературе [2, 3]. В Российской

Федерации законодательно закреплена обязанность всех субъектов обращения ЛС «... сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, неуказанных в инструкции по применению ЛС, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении ЛС, об особенностях взаимодействия ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов» (Федеральный закон № 62-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ред. от 22.10.2014 г.). Согласно этому же закону обязанность мониторинга безопасности ЛС возложена на федеральный орган исполнительной власти – Росздравнадзор, который регулирует все аспекты обращения ЛС и медицинских изделий на территории страны. Именно эта служба поддерживает автоматизированную информационную систему, куда все субъекты обращения ЛС могут внести информацию о подозреваемой НЛР в электронном виде. Таким образом, отечественная система строится по единому для всего мира принципу и основывается на МСС. Согласно приказу Минздрава № 757н от 26.08.2010 г., сообщения о НЛР должны поступать от держателей РУ, работников лечебно-профилактических учреждений, а также от физических лиц, включая пациентов. Однако более подробные механизмы этого процесса законодательно не прописаны.

Более стройная система организации эффективно фармаконадзора была создана к 2008 г., когда рядом рекомендательных писем Росздравнадзора была закреплена система региональных центров и определены ответственные за фармаконадзор в лечебно-профилактических учреждениях [2]. Учитывая одновременное интенсивное развитие клинической фармакологии в стране, центры фармаконадзора эффективно функционировали на базах кафедр и отделов клинической фармакологии вузов, что позволяло не только стимулировать врачей к сообщениям, но и обеспечивать индивидуальную обратную связь, а также повышать качество сведений о НЛР, регистрируемых в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора. Письмом Росздравнадзора № 04-1192/11 от 28.11.2011 г. письма о региональных центрах были отозваны, но в некоторых регионах работа продолжается, т.к. обязанность контролировать безопасность лекарственной терапии в лечебно-профилактических учреждениях закреплена в законодательных документах, регламентирующих деятельность врачей – клинических фармакологов [4, 5]. Связующим звеном между мониторингом, осуществляемым Росздравнадзором, и административными решениями, принимаемыми Минздравом, является Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России [6], который выполняет функции федерального центра фармаконадзора, обеспечивает взаимодействие с программой ВОЗ, анализирует информацию о безопасности ЛС в России и в мире и вносит предложения

по изменению обращения определенных ЛС и замене действующих инструкций по применению.

Методы повышения эффективности фармаконадзора

Даже в странах с хорошо организованной системой фармаконадзора сохраняется проблема малого числа поступающих сообщений [3]. Среди причин здесь часто называют нехватку времени, опасения в сообщении о неблагоприятных последствиях лекарственной терапии, недостаточную информированность о том, куда сообщать и каким образом. Поскольку МСС является основой существования всей системы фармаконадзора в мире, необходимо уделять большое внимание повышению эффективности и качеству сообщений. В ряде экспериментальных исследований было выявлено, что качество сообщений улучшается после практических занятий, обучающих выявлению НЛР и заполнению карт-извещений в большей степени, чем после обычных лекций [16, 20]. Другим полезным способом улучшения эффективности мониторинга безопасности ЛС стала работа лекарственных информационных центров, осуществляющих непосредственные консультации врачей и других специалистов здравоохранения по вопросам диагностики или определения риска НЛР. При этом сотрудниками центров могут быть как клинические фармакологи, так и фармацевты [14].

Все чаще для оптимизации работы по выявлению НЛР прибегают к применению анализа электронных баз данных. Во многих странах мира существует сквозная идентификация населения в базах данных, что позволяет отслеживать и сопоставлять выписанные рецепты на ЛС и коды медицинских состояний, с которыми был связан любой контакт с медицинским учреждением [31]. Такие базы помогают также выявить риски НЛР, связанные с лекарственными взаимодействиями [19]. Это позволяет проследить возможную связь между применением определенных ЛС и госпитализациями и медицинскими диагнозами. Более доступным, в том числе в России, является метод анализа электронных историй болезни. В недавнем исследовании была продемонстрирована польза такого анализа в выявлении НЛР [22]. Другим потенциально богатым ресурсом для диагностики НЛР служат базы данных фондов медицинского страхования, которые позволяют идентифицировать пациента, его лекарственную терапию и медицинские диагнозы на протяжении длительного времени [25].

Роль экспертных и научно-исследовательских организаций

Несмотря на то, что МСС считается основным в системе фармаконадзора, он далеко не единственный. Изучение НЛР может осуществляться с помощью исследований «случай–контроль», наблюдательных и экспериментальных разработок. Важное значение в изучении факторов риска НЛР приобретают исследования в области фармакогенетики и лекарственных взаимодействий. Это подчеркивает необходимость поддержания деятельности научно-исследовательских

групп, занимающихся изучением безопасности ЛС. Наиболее широкую известность в этом отношении получил научный центр безопасности лекарств в Ливерпуле, который проводит передовые исследования в области биомаркеров, стволовых клеток, молекулярной химии, генетики и биоинформатики, направленные на изучение различных аспектов безопасности ЛС [10]. Подобные центры имеют преимущество независимой экспертизы, и одновременно, они могут выполнять исследования, спонсируемые фармацевтическими компаниями или государственными грантами.

Организация фармаконадзора у беременных

Тератогенный эффект «талидомида» положил начало международной системе фармаконадзора, но его основной инструмент – МСС – оказался не так хорош для изучения неблагоприятного воздействия лекарств на плод. Во-первых, выявляемый тератогенный эффект на несколько месяцев отдален во времени от воздействия ЛС. Во-вторых, на протяжении беременности женщина может принимать множество различных ЛС, что затрудняет поиск основного причинного агента. В-третьих, стандартные шкалы определения причинно-следственной связи (шкалы ВОЗ, Наранжо) принципиально неприменимы, поскольку основаны на оценке немедленной связи НЛР с назначением и отменой ЛС. Неэффективным оказывается и пререгистрационное изучение безопасности препаратов, поскольку по современным этическим правилам беременные исключаются из исследований новых ЛС. Однако это ограничивает права женщин на современную лекарственную терапию в случаях, когда беременность протекает на фоне хронических заболеваний или возникшего острого состояния. Современное законодательство возлагает всю ответственность за фармакотерапию беременных на врача, поскольку в зарегистрированных инструкциях по применению ЛС информация о возможности их использования во время беременности либо размыта, либо противоречива. Таким образом, здоровье беременной женщины и ее ребенка оказывается под угрозой не только в связи с возможным риском тератогенного эффекта, но и в связи с недостаточной или нерациональной терапией. Доказано, что опасения носят преувеличенный характер, и в России до 60 % врачей неоправданно направляют женщин на прерывание беременности в случае применения ЛС с неясной безопасностью [7, 23]. Все сказанное свидетельствует о том, что необходимо не только накопление информации о рисках, но и доказательств безопасности эффективных ЛС для беременных и кормящих. Наиболее широко используемым подходом в данном случае является изучение фактов непреднамеренного применения ЛС беременными и кормящими. Для этого пользуются методами регистров и методом пострегистрационного проспективного неинтервенционного наблюдения.

Ведение регистров лекарственного воздействия во время беременности возлагается, как правило, на

фармацевтические компании, выпускающие ЛС, и свойственно, например, для системы фармаконадзора в США. Недостатки метода – добровольность и неконтролируемый характер сообщений, что ставит под сомнение качество и достоверность данных, кроме того, регистры не позволяют провести статистический анализ полученных данных и поэтому имеют ограниченную ценность. Большее значение приобретают обязательные регистры пороков развития, среди них наиболее известен и признан первым в мире Венгерский регистр, который функционирует уже 50 лет [11]. Обязательный характер сообщений обо всех пороках развития в сочетании с активной работой персонала по сбору анамнеза и подбору здоровых контролей позволяют использовать этот регистр для получения ценной и достоверной информации о тератогенности ЛС. Для диагностики тератогенного или эмбриотоксического действия препарата при беременности могут применяться и упомянутые ранее общемедицинские регистры. Ограничениями метода регистров являются невозможность достоверно подтвердить факт приема назначенного ЛС, ограниченность вносимых данных общими потребностями, отсутствие в них специфичных деталей, ретроспективный характер сбора данных.

Альтернативой может стать метод проспективного неинтервенционного наблюдения, на котором строится работа тератологических информационных центров. Эти центры были созданы как информационные службы, которые предоставляли сведения беременным женщинам и их врачам обо всех существующих рисках, связанных с применением ЛС. Поскольку подобная помощь оказалась высоко востребованной, центры развивались, и сегодня представляют широкую сеть в США (OTIS) и в Европе (ENTIS). История развития этих центров и их значение подробно описаны в литературе [1]. Основой для получения научной информации служит проспективное отслеживание всех случаев лекарственного воздействия, и объединение этих данных, полученных в разных центрах. Поскольку каждый центр обладает собственной базой данных «случаев» и «контролей», адекватный сбор информации позволяет осуществить статистический анализ и получить достоверную информацию о рисках, связанных с определенными ЛС. Сложность метода состоит в необходимости объединения информации одинакового качества для обеспечения статистической достоверности данных. Польза подобных центров, однако, неоспорима. Консультирование позволяет предотвратить пороки развития, и получить уникальную информацию о безопасности ЛС [18, 24].

Литература

1. Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных – от «талидомидовой трагедии» до наших дней // Ремедиум. 2012. № 8. С. 15–22.
2. Колбин А.С., Загородникова К.А., Бурбелло А.Т. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединенной Европе в свете новой директивы Евросоюза, ждут ли нас изменения? // Ремедиум. 2012. № 8. С. 8–14.

3. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л. [и др.] Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении // Вестник Росздравнадзора. 2014. № 3. С. 54–61.
4. О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов: приказ МЗ РФ № 494 от 22.10.2003 г.
5. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология»: приказ МЗ РФ № 575н от 02.11.2012 г.
6. Основные задачи Центра экспертизы безопасности лекарственных средств. ФГБУ НЦЭСМП Минздрава. URL: <http://www.regmed.ru/fnz/Default.aspx> (дата обращения: 05.01.2015).
7. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А., Чухарева Н.А. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 112–117.
8. Berlin C., Blanch C., Lewis D.J. [et al.] Are all quantitative post-marketing signal detection methods equal? Performance characteristics of logistic regression and Multi-item Gamma Poisson Shrinker // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012. Vol. 21, No. 6. P. 622–630.
9. Biswas P. Pharmacovigilance in Asia // J. Pharmacol. Pharmacother. 2013. Vol. 4, Suppl. 1. P. S7–S19.
10. Center for Drug Safety Science. URL: <https://www.liv.ac.uk/drug-safety> (дата обращения: 06.01.2015).
11. Czeizel A.E., Métneki J., Béres J. 50 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry // Congenit. Anom. (Kyoto). 2014. Vol. 54, No. 1. P. 22–29.
12. Dal Pan G.J., Arlett P.R. The US Food and Drug Administration – European Medicines Agency Collaboration in Pharmacovigilance: Common Objectives and Common Challenges // Drug Saf. 2015. Vol. 38, No. 1. P. 13–15.
13. Directive 2012/26/EU of the European parliament and of the council. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2012_26/dir_2012_26_en.pdf (дата обращения: 06.01.2015).
14. Entezari-Maleki T., Taraz M., Javadi M.R. [et al.] A two-year utilization of the pharmacist-operated drug information center in Iran // J. Res. Pharm. Pract. 2014. Vol. 3, No. 4. P. 117–122.
15. Eudravigilance. Pharmacovigilance in the European economic area. URL: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm> (дата обращения: 04.01.2014).
16. Gerritsen R., Faddegon H., Dijkers F. [et al.] Effectiveness of pharmacovigilance training of general practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing two methods // Drug Saf. 2011. Vol. 34, No. 9. P. 755–762.
17. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/information/guidances/ucm071696.pdf> (дата обращения: 06.01.2015).
18. Koren G., Bozzo P. Cost effectiveness of teratology counseling – the Motherisk experience // J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. 2014. Vol. 21, No. 2. P. e266–e270.
19. Li D.Q., Kim R., McArthur E. [et al.] Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4 // Can. Med. Assoc. J. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.009>.
20. Lopez-Gonzalez E., Herdeiro M.T., Piñeiro-Lamas M., Figueiras A. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: A cluster randomized controlled trial // Drug Saf. 2014. PMID: 25537234 [PubMed – as supplied by publisher].
21. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities // Lancet. 1961. Vol. 278. P. 7216–1358.
22. Miguel A., Azevedo L.F., Lopes F. [et al.] Methodologies for the detection of adverse drug reactions: comparison of hospital databases, chart review and spontaneous reporting // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2013. Vol. 22, No. 1. P. 98–102.
23. Nordeng H., Yström E., Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 66, No. 2. P. 207–214.
24. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services // Congenit. Anom. (Kyoto). 2011. Vol. 51, No. 1. P. 6–11.
25. Schuemie M.J., Gini R., Coloma P.M. Replication of the OMOP experiment in Europe: evaluating methods for risk identification in electronic health record databases // Drug Saf. 2013. Vol. 36, Suppl. 1. P. S159–S169.
26. Stoll S. Paul Martini's methodology of therapeutic investigation, 1932 // JRSM. 2009. Vol. 102, No. 11. P. 493–495.
27. Sultana J., Cutroneo P., Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions // J. Pharmacol. Pharmacother. 2013. Vol. 4, Suppl. 1. P. S73–S77.
28. The importance of pharmacovigilance. URL: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a75646.pdf> (дата обращения: 28.12.2014).
29. Uppsala Monitoring Centre – who-umc.org. URL: <http://www.who-umc.org> (дата обращения: 04.01.2015).
30. Venulet J., Helling-Borda M. WHO's international drug monitoring – the formative years, 1968–1975: preparatory, pilot and early operational phases // Drug Saf. 2010. Vol. 33, No. 7. P. e1–e23.
31. Wallerstedt S.M., Brunlöf G., Sundström A. Rates of spontaneous reports of adverse drug reactions for drugs reported in children: a cross-sectional study with data from the Swedish adverse drug reaction database and the Swedish Prescribed Drug Register // Drug Saf. 2011. Vol. 34, No. 8. P. 669–682.
32. World Health Assembly 20 WHO pilot research project for international monitoring of adverse reaction to drugs. 1967. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/89523> (дата обращения: 12.12.2014).

Поступила в редакцию 13.01.2015.

Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире – методологические подходы

К.А. Загородникова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41)

Резюме. Безопасность лекарственных средств является актуальной проблемой в современном мире. Международная система мониторинга безопасности лекарственных средств основывается на методе спонтанных сообщений, позволяющем создавать базы данных, и с помощью статистических методов выявлять сигналы, соответствующие новым нежелательным лекарственным реакциям. Этой системы придерживаются все страны мира, но организационные особенности могут различаться. В Евросоюзе детально прописаны обязанности держателей регистрационных удостоверений по мониторингу безопасности каждой субстанции, но не каждого торгового наименования. В США, как и в России, осуществляется мониторинг отдельных серий лекарственных средств с целью возможного выявления некачественного продукта. Для повышения эффективности фармаконадзора проводится обучение врачей, используются общемедицинские базы данных для выявления сигналов, и другие. Важным аспектом является поддержка работы научно-исследовательских центров, занимающихся изучением различных мер безопасности лекарств. Особый подход необходим к организации фармаконадзора у беременных, где метод спонтанных сообщений не применим. Наиболее распространенными считаются методы регистров и проспективного неинтервенционного наблюдения. Для эффективной деятельности системы фармаконадзора необходима слаженная работа всех участников системы здравоохранения – пациентов, врачей, производителей лекарств, регуляторных органов, научно-исследовательских и образовательных центров.

Ключевые слова: фармаконадзор, нежелательные лекарственные реакции, метод спонтанных сообщений, база данных.