

Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития

Т.Е. Морозова, Е.Н. Хосева[✉], Т.Б. Андрущишина, О.А. Вартанова
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Законодательством в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации закреплена ответственность медицинских работников по выявлению, регистрации, своевременному информированию регуляторных органов о случаях неблагоприятных побочных реакций. Несмотря на совершенствование системы фармаконадзора в России, активность медицинских работников по мониторингу эффективности и безопасности лекарств остается на низком уровне. В статье приведены рекомендации по созданию на уровне лечебно-профилактических учреждений эффективной системы фармаконадзора.

Ключевые слова: фармаконадзор, мониторинг эффективности и безопасности, неблагоприятные побочные реакции, спонтанное сообщение, врач-клинический фармаколог.

[✉]e.hoseva@mail.ru

Для цитирования: Морозова Т.Е., Хосева Е.Н., Андрущишина Т.Б., Вартанова О.А. Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно-профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2015; 1: 50–53.

Safety monitoring of medicines in health facilities: problems and perspective of development

T.E. Morozova, E.N. Hoseva[✉], T.B. Andruschishina, O.A. Vartanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Legislation in the field of drugs in the Russian Federation fixed responsibility of health professionals to identify, register, timely informing regulators of cases of adverse drug reactions. Despite the improvement of the pharmacovigilance system in Russia, the activity of health professionals to monitor the efficacy and safety of the drugs remains low. The article presents guidelines for creating at medical institutions effective pharmacovigilance system.

Key words: pharmacovigilance, performance monitoring and security, adverse drug reactions, spontaneous reports, physician and clinical pharmacologist.

[✉]e.hoseva@mail.ru

For citation: Morozova T.E., Hoseva E.N., Andruschishina T.B., Vartanova O.A. Safety monitoring of medicines in health facilities: problems and perspective of development. *Consilium Medicum*. 2015; 1: 50–53.

Контроль безопасности лекарственной терапии является одним из приоритетных направлений развития системы здравоохранения мирового медицинского сообщества. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...глобальная безопасность лекарств зависит от сильных национальных систем, которые контролируют разработку и качество лекарств, сообщают об опасных последствиях и предоставляют точную информацию для их безопасного использования» [1].

Фармаконадзор (Pharmacovigilance) – это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами (ЛС).

Основные задачи фармаконадзора:

- Выявление и учет неблагоприятных побочных реакций (НПР) для обеспечения безопасности больного.
- Установление причинно-следственной связи «НПР–лекарство».
- Мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, БАД и вакцин.
- Предупреждение НПР.
- Раннее распознавание риска, связанного с применением ЛС.
- Принятие соответствующих регуляторных мер по внесению новых данных по безопасности ЛС в инструкцию по медицинскому применению (ИМП), ограничение или отзыв ЛС из обращения на фармацевтическом рынке.

Основными звеньями системы фармаконадзора являются субъекты обращения ЛС, региональные центры мониторинга безопасности ЛС, отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, органы мониторинга безопасности ЛС ВОЗ (рис. 1).

Основным источником информации о НПР служат спонтанные сообщения добровольное или законодательно оговоренное информирование регуляторных органов об обнаруженных НПР.

Спонтанные сообщения поступают в службу фармаконадзора от медицинских и фармацевтических работников, производителей ЛС, держателей регистрационных удостоверений на ЛС, а также от потребителей и пациентов.

Спонтанные сообщения не должны быть анонимными и не должны быть причиной профессионального разбирательства или преследования врача.

Нормативно-правовая база в области фармаконадзора в РФ

В нашей стране деятельность в области фармаконадзора регламентирована рядом законодательных актов, ключевым из которых является Федеральный закон №61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств»: **статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов:**

«...3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в ин-

струкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

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

В настоящем законодательном акте даны основные понятия в области фармаконадзора [2]:

- **безопасность ЛС** характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;
- **побочное действие** реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата (ЛП) в дозах, рекомендуемых в ИМП, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или реабилитации;
- **серьезная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма, связанная с применением ЛП, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и/или инвалидности;
- **непредвиденная нежелательная реакция** нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением ЛП в соответствии с ИМП), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о ЛП, содержащейся в ИМП.

Согласно норм российского законодательства в службу фармаконадзора следует сообщать о/об [3]:

- НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на ЛС, зарегистрированных на территории РФ, препаратах традиционной медицины, БАД.
- Воздействии ЛС на плод во время беременности и новорожденных в период лактации; случаях спонтанных аборт на фоне приема ЛС.

- НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к ЛС и развивающихся вследствие этого осложнений.
- Случаях терапевтической неэффективности ЛС.
- Изменениях лабораторных показателей.
- Развитии резистентности к ЛС.
- Последствиях передозировки (случайной или преднамеренной).
- Неблагоприятных эффектах взаимодействия ЛС.
- Неожиданных (ранее не известных) терапевтических эффектах.
- Последствиях ошибок применения ЛС (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного ЛС вследствие схожести упаковок или торговых наименований).

Сообщения направляются в срок не позднее **15 календарных дней** со дня, когда стала известна соответствующая информация [4].

Сообщения **о случаях летального исхода** в результате НПР следует направлять в Центральный аппарат Росздравнадзора **в течение 24 ч** после получения сведений [5].

Сообщать о НПР следует в:

- Территориальные управления Росздравнадзора.
- Региональные центры мониторинга безопасности ЛС.
- Отдел мониторинга эффективности и безопасности ЛС Росздравнадзора.

Если по результатам мониторинга безопасности будет установлено, что применение ЛС представляет угрозу жизни или здоровью пациентов, сведения о ЛС не соответствуют содержащимся в ИМП, Министерство здравоохранения РФ принимает решение о/об [6]:

- приостановлении применения ЛС;
- внесении изменений в инструкцию;
- изъятии из обращения ЛС.

Эффективное функционирование системы фармаконадзора на государственном уровне возможно при активном участии всех субъектов обращения ЛС. Для широкого вовлечения работников здравоохранения в процесс мониторинга безопасности лекарств необходимо создание системы фармаконадзора на уровне каждого лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) в нашей стране.

Организация системы фармаконадзора на уровне ЛПУ

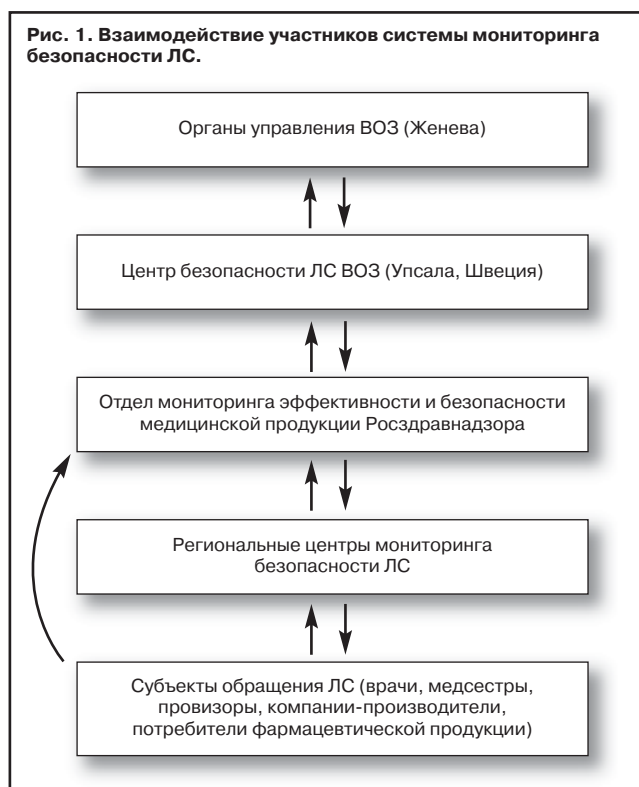
Для осуществления функции мониторинга безопасности ЛС на уровне ЛПУ Росздравнадзор рекомендует [7]:

- назначить ответственных лиц по фармаконадзору в лечебном учреждении;
- обеспечить возможность регистрации неблагоприятных реакций и случаев терапевтической неэффективности лекарств путем заполнения электронной формы-извещения о НПР через автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора (рис. 2) [8];
- случае невозможности использования сети Интернет ввести учетную форму «Извещение о НПР» в каждую амбулаторную карту/историю болезни с обязательным заполнением независимо от наличия или отсутствия НПР у конкретного пациента (рис. 3) [9].

На уровне ЛПУ наиболее компетентным сотрудником, выполняющим функции уполномоченного по фармаконадзору, является врач-клинический фармаколог, в должностные обязанности которого входят «организация регистрации НПР и проведение анализа возникших побочных эффектов ЛС, а также осуществление контроля за своевременным информированием в установленном порядке центров по регистрации НПР о зарегистрированных побочных эффектах ЛС» [10].

Основными задачами уполномоченного по фармаконадзору на уровне ЛПУ являются:

Рис. 1. Взаимодействие участников системы мониторинга безопасности ЛС.



- Сбор информации о НПР от врачей, среднего медперсонала, фармацевтических работников аптечных пунктов при ЛПУ, потребителей/пациентов и заполненные карт-извещений.
- Ведение базы данных/реестра НПР на уровне ЛПУ.
- Внесение информации о НПР в АИС Росздравнадзора (при отсутствии доступа к сети Интернет – передача информации о НПР в регуляторные органы в виде карт-извещений на бумажных носителях).
- Предоставление уточняющей информации о НПР, обнаруженных на территории ЛПУ, по запросам от региональных центров мониторинга безопасности/территориальных управлений Росздравнадзора/отдела мониторинга эффективности и безопасности ЛС Росздравнадзора.
- Доведение до сведения медицинских работников ЛПУ изменений законодательной базы в области фармаконадзора в РФ; информационных писем Росздравнадзора об отзыве/приостановлении обращения/возобновлении обращения ЛС на территории РФ в связи с новыми данными об эффективности/безопасности.
- Информирование сотрудников ЛПУ о порядке заполнения карт-извещений и сроках предоставления информации о НПР уполномоченному лицу по фармаконадзору в ЛПУ и регуляторные органы.
- Организация врачебных конференций по вопросам рационального применения ЛС, их побочным эффектам и лекарственным взаимодействиям.
- Организация образовательных программ по безопасному применению лекарств и сообщению о НПР для пациентов/потребителей в рамках школ и семинаров.

Основные проблемы и перспективы развития системы мониторинга безопасности лекарств в ЛПУ

Несмотря на активную работу регуляторных органов по развитию и совершенствованию системы фармаконадзора, в нашей стране на сегодняшний день остается много нерешенных проблем. Среди причин занижения сведений о НПР наиболее значимыми являются непонимание актуальности данной проблемы, большая загруженность медицинских работников и отсутствие у них времени для составления отчетов, наличие бюрократических процедур и юридической ответственности за информацию о НПР (страх преследования и последствий сообщения), отсутствие обратной связи на локальном уровне, которая является важным мотивационным фактором для врача [11].

С целью выявления проблем и нерешенных задач в области фармаконадзора кафедрой клинической фармакологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова было проведено широкомасштабное российское фармакоэпидемиологическое исследование по оценке информированности работников здравоохранения и потребителей лекарств по вопросам безопасности и фармаконадзору.

В исследовании принимали участие 1123 респондента: 385 врачей разных специальностей, 187 работников аптек и 551 пациент/потребитель из Северо-Западного, Центрального, Уральского и Сибирского федеральных округов.

Нами были получены неутешительные данные, свидетельствующие о недостаточном уровне знаний медработников по фармаконадзору: относительно верно формулируют термин «фармаконадзор» менее 1/2 (47%) опрошенных врачей и 51% фармацевтов, включая в это понятие деятельность по контролю и надзору за качеством, эффективностью и безопасностью лекарств. Более 1/3 (39% врачей и 31% фармацевтов) считают, что это «орган исполнительной власти, контролирующей производство и оборот ЛС», остальные не знают или затрудняются ответить.

Рис. 2. Электронная форма-извещение о НПР в АИС Росздравнадзора.



Термин НПР верно трактуют только 13% врачей и 46% фармацевтов; 39% врачей и 8% фармацевтических работников считают, что это «реакции, не требующие отмены препарата»; 34% фармацевтов – «реакции, требующие применения других ЛП», 19% врачей – «аллергическая реакция», «сонливость», «тошнота», «диарея», остальные 30% врачей и 12% фармацевтических работников не знают или затрудняются с ответом.

В своей практической деятельности 68% врачей, 33% фармацевтических работников и каждый второй пациент (51%) сталкиваются со случаями развития НПР. При этом 72% больных сообщают врачу и 2% – работникам аптек, остальные сами предпринимают меры по купированию НПР путем отмены препарата (40%), уменьшения дозировок и кратности приема (5%), 2% потребителей отдают лекарство родным или знакомым – «мне не подошло, может, другому подойдет».

Особого внимания заслуживает факт, что только 24% врачей и 5% фармацевтов при выявлении НПР заполняют специальную форму-извещение; большинство опрошенных (78%) делают запись в амбулаторной карте/истории болезни, отменяют препарат (80%), выясняют связь приема лекарства и развившейся НПР (59%), при этом опираясь только на свое субъективное мнение. Фармацевты пытаются установить связь «НПР–ЛС» (47%), отменяют препарат (46%) и сообщают представителю фармацевтической компании или заведующему аптеки о случае обращения потребителя с НПР, 19% – никуда не сообщают.

Среди причин такой низкой активности врачи отмечали «нехватку времени», «незнание, куда и как отправить форму отчета о НПР», некоторые вовсе считали это «нецелесообразным» и «не задумывались об этом ранее». Среди ответов фармацевтических работников имели место равнодушные («мне все равно») и мнение, что «побочный эффект одного препарата можно легко снять другим лекарством, поэтому нет необходимости об этом сообщать».

Среди опрошенных врачей только 1/2 (56%) знают, что в их ЛПУ есть врач-клинический фармаколог, остальные не знают или утверждают, что такого специалиста нет. При этом за консультацией к нему всегда обращаются только 14% врачей, иногда – 28%; основными мотивами таких обращений служат случаи обнаружения НПР (33%), уточнение дозировок ЛС (12%) и лекарственных взаимодействий (24%). Вместе с тем наше исследование показало, что 54% фармацевтов и 23% врачей рекомендуют лекарства с нарушением предписаний к применению («off-label»), по несоответствующим показаниям и в неадекватных дозировках, при этом 44% применения ЛС «off-label» приходится на педиатрическую практику.

Среди опрошенных респондентов большинство (95% врачей и 75% фармацевтов) проявляют повышенный интерес к проблеме безопасности фармакотерапии, отмечая, что на конгрессах и конференциях разного уровня только 19% докладов отражают эти проблемы, остальные посвящены результатам клинических исследований (52%), преимуществам одних препаратов и недостаткам других (33%), а также схемам и стандартам терапии (27%).

Рис. 3. Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта ЛС.

Необходимость специальных обучающих программ и циклов тематического усовершенствования по вопросам безопасности лекарственной терапии в нашем исследовании отметили 91% фармацевтических работников и 79% врачей.

Результаты проведенного нами исследования показали, что перспективными направлениями в создании и эффективном функционировании системы фармаконадзора на уровне каждого ЛПУ являются:

- введение в штат лечебного учреждения врача-клинического фармаколога;
- назначение уполномоченного лица по фармаконадзору;
- внедрение форм-извещений о НПР в качестве учетной формы в амбулаторные карты/истории болезни;
- обучение всех сотрудников ЛПУ основам рациональной фармакотерапии и фармаконадзору;
- проведение семинаров, круглых столов, клинических разборов и конференций на уровне ЛПУ, посвященных вопросам безопасности лекарственной терапии с привлечением сотрудников кафедр клинической фармакологии вузов;
- обучение пациентов основам безопасного применения лекарств в рамках школ (по диабету, артериальной гипертензии и т.п.), а также путем выпуска санбюллетеней и буклетов для потребителей ЛС.

Только совместные усилия и ответственность каждого специалиста здравоохранения позволят повысить безопасность лекарственной терапии и качество оказываемой пациентам помощи.

Литература/References

1. Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства. Информационный бюллетень ВОЗ № 293, Октябрь 2008 г./<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/> (17.02.2013). / Bezopasnost' lekarstvennykh sredstv: neblagopriiatnye reaktsii na lekarstva. Informatsionnyi biulleten' VOZ № 293, Oktiabr' 2008 g./<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/ru/> (17.02.2013). [in Russian]

2. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в ред. Фед. законов от 27.07.2010 №192-ФЗ, от 11.10. 2010 №271-ФЗ, от 29.11.2010 №313-ФЗ). / Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 №61-FZ «Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv» (v red. Fed. zakonov ot 27.07.2010 №192-FZ, ot 11.10. 2010 №271-FZ, ot 29.11.2010 №313-FZ). [in Russian]
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». / Prikaz Minzdravsovcrazvitiia RF ot 26.08.2010 g. №757n «Ob utverzhdenii poriadka monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, registratsii pobochnykh deistvii, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsii, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsii pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia». [in Russian]
4. Письмо Росздравнадзора от 02.04.2012 г. №04У-232/12 «По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты». / Pis'mo Roszdravnadzora ot 02.04.2012 g. №04U-232/12 «Po predostavleniiu svedenii o nezhelatel'nykh reaktsiiakh na lekarstvennye preparaty». [in Russian]
5. Письмо Росздравнадзора от 11.04.2012 г. №04У-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты». / Pis'mo Roszdravnadzora ot 11.04.2012 g. №04U-266/12 «O srochnom predostavlenii svedenii o letal'nykh nezhelatel'nykh reaktsiiakh na lekarstvennye preparaty». [in Russian]
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». / Prikaz Minzdravsovcrazvitiia RF ot 26.08.2010 g. №757n «Ob utverzhdenii poriadka monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov, registratsii pobochnykh deistvii, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsii, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsii pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia». [in Russian]
7. Письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 №01И-752/08/http://roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/info_letters?year=2008 (17.02.2013). / Pis'mo Roszdravnadzora ot 02.12.2008 №01I-752/08/http://roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/info_letters?year=2008 (17.02.2013). [in Russian]
8. Электронная версия карты-извещения о НПР/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013) / Elektronnaia versiiia karty-izveshcheniia o NPR/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013). [in Russian]
9. Обновленная версия Извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства. от 21.06.2011/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013) / Obnovlennaia versiiia Izvshcheniia o pobochnom deistvii, nezhelatel'noi reaktsii ili otsustviiu ozhidaemogo terapevticheskogo effekta lekarstvennogo sredstva. ot 21.06.2011/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013). [in Russian]
10. Приказ Минздрава РФ от 22.10.2003 №494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов». / Prikaz Minzdrava RF ot 22.10.2003 №494 «O sovershenstvovanii deiatel'nosti vrachei-klinicheskikh farmakologov». [in Russian]
11. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Осведомленность врачей широкой клинической практики о безопасности лекарственной терапии. Military and political sciences in the context of social progress. Military, political, medical, pharmaceutical sciences. Odessa: InPress, 2012; p. 123–5. / Khoseva E.N., Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Osvedomlennost' vrachei shirokoi klinicheskoi praktiki o bezopasnosti lekarstvennoi terapii. Military and political sciences in the context of social progress. Military, political, medical, pharmaceutical sciences. Odessa: InPress, 2012; p. 123–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Хосева Елена Николаевна – канд. мед. наук, докторант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.
 E-mail: e.hoseva@mail.ru

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Вартанова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова