

# ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 615.2:614.35+615.065

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).71-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).71-75)

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ФАРМАКОНАДЗОР В РЕГИОНЕ

Г.А.Антропова, Т.И.Оконенко, М.С.Свириденко\*

## DRUG SAFETY: PHARMACOVIGILANCE IN THE REGION

G.A.Antropova, T.I.Okonenko, M.S.Sviridenko\*

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, [ime-farm@yandex.ru](mailto:ime-farm@yandex.ru)

\*Медицинский информационно-аналитический центр, Великий Новгород

Показано значение пострегистрационного (постмаркетингового) наблюдения за применением лекарственных средств. Рассмотрены периоды становления системы фармаконадзора на региональном уровне, усложнение задач на этапах развития региональной системы фармаконадзора, изучены частота и контроль нежелательных реакций, связанных с применением лекарственных средств в Новгородской области. Недостаточная активность специалистов является существенной проблемой, поэтому значимая роль должна быть отведена планомерной разъяснительной работе для формирования правильного понимания решаемых задач по преодолению отрицательных последствий применения лекарственных средств и созданию современной региональной системы фармаконадзора, усилению роли клинической фармакологии и фармации. Необходимо продолжить работу по привлечению специалистов к сбору информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства.

**Ключевые слова:** фармаконадзор, нежелательные реакции (НР), пострегистрационные (постмаркетинговые) исследования безопасности, безопасность лекарственных средств

**Для цитирования:** Антропова Г.А., Оконенко Т.И., Свириденко М.С. Безопасность лекарственных средств: фармаконадзор в регионе // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.71-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).71-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).71-75).

This article shows the importance of post-registration (post-marketing) monitoring of the use of drugs. The periods of the formation of the pharmacovigilance system at the regional level and the complication of tasks at the stages of development of the regional pharmacovigilance system are considered, the frequency and control of adverse reactions associated with the use of drugs in the Novgorod region are studied. Insufficient activity of specialists is a significant problem, therefore, a significant role should be assigned to systematic, explanatory work to form a correct understanding of the tasks to be solved to overcome the negative consequences of drug use and create a modern regional pharmacovigilance system, strengthen the role of clinical pharmacology and pharmacy. It is necessary to continue work on more complete involvement of specialists in the collection of information on adverse reactions to drugs.

**Keywords:** pharmacovigilance, adverse reactions (ADR), post-registration (post-marketing) safety studies, drug safety

**For citation:** Antropova G.A., Okonenko T.I., Sviridenko M.S. Drug safety: pharmacovigilance in the region // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №1(122). P.71-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).71-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).71-75).

Лекарственные средства (ЛС) применяются для оказания медицинской и фармацевтической помощи во всех областях медицинской практики. Опыт применения ЛС показывает отсутствие совершенно безвредных препаратов, при этом осложнения при использовании ЛС часто могут быть выявлены только после применения препарата в течение ряда лет [1].

Все ЛС могут вызвать нежелательные побочные эффекты, иногда очень опасные для жизни человека [2]. По данным Организации экономического сотрудничества и развития, одна из десяти госпитализаций связана с серьезными побочными действиями [3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает нежелательные явления одной из ведущих причин мировой смертности и инвалидности с высоко затратной стоимостью коррекции последствий нежелательных явлений при применении ЛС [4]. Так, широко применяемый парацетамол должен получить, как рекомендовано, новую предупреждающую надпись на упаковке: «Передозировка = опасность», которую производители должны нанести на упаковки по просьбе Агентства по безопасности ЛС и товаров для здоровья Франции (National Security Agency of Medicines and Health Products — ANSM) для ЛС, содержащих парацетамол на французском

рынке. По сообщениям ANSM, неправильное использование парацетамола, передозировка, как первопричина среди других ЛС, приводит к риску повреждения печени [5].

Большое значение имеет пострегистрационное наблюдение за применением ЛС. Лекарственный мониторинг в рамках программы ВОЗ, предполагающей снижение риска применения лекарственных препаратов, проводится с 1968 г., и к 2018 г. к программе присоединилось 156 стран (95% мирового населения), участвующих в работе Центра по международному мониторингу безопасности ЛС (Упсала, Швеция) [6]. Сведения о нежелательных реакциях (НР) на ЛС поступают из разных стран в общую базу данных — Vigibase, Vigilyze. Российская Федерация (РФ) участвует в программе мониторинга с 1998 г.

Показано, что нежелательные реакции и явления, связанные с применением ЛС, могут различно проявляться в зависимости от страны и региона, условий производства ЛС, демографических и генетических особенностей популяции [7]. Более 20 лет назад началось участие РФ в программе международного мониторинга безопасности препаратов ВОЗ, работа по созданию региональных центров мониторинга безопасности ЛС, разработка формы-извещения о НР [8].

*Цель настоящего исследования* — рассмотреть периоды становления, усложнение задач на этапах развития региональной системы фармаконадзора, изучить частоту и контроль нежелательных реакций и явлений, связанных с применением ЛС в Новгородской области, в соответствии с актуальной проблемой мониторинга за побочными действиями ЛС.

### Материалы и методы исследования

Проведен контент-анализ научных публикаций о нежелательных реакциях на ЛС, статистический анализ спонтанных сообщений в Новгородской области. Использованы системный, историко-описательный методы, а также метод обобщения. Объектом исследования были спонтанные сообщения о НР в период с 2009 по 2018 гг.

### Результаты исследования и их обсуждение

В 1995 г. территория Новгородской области (участвовали также Псковская и Рязанская области) была выбрана пилотной территорией для реализации российско-американского проекта «Рациональный фармацевтический менеджмент» (РФМ). В течение одного года на территории Новгородской области была внедрена формулярная система обеспечения населения ЛС, создан Новгородский областной центр медицинской информации, в Великом Новгороде — Медико-фармацевтический информационный центр, на основе которых в 2004 г. было организовано государственное учреждение здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр» (МИАЦ). Основной задачей центра является сбор и накопление объективной, полной, достоверной, независимой информации о ЛС и предоставление ее специалистам здравоохранения, сбор и анализ медицинской статистики и информации различных сфер дея-

тельности здравоохранения Новгородской области, а также подготовка конференций, семинаров, выставок.

В целях организации более эффективной системы контроля безопасности ЛС в России в конце 2007 г. в структуре Росздравнадзора был создан Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, а затем и территориальные центры мониторинга безопасности лекарств. В 2008 г. стал действовать региональный центр мониторинга безопасности ЛС по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, осуществляющий организационно-методическую, информационную и образовательную работу. Несмотря на определенный прогресс в организации работы территориальных органов, возникали и проблемы, связанные с загруженностью специалистов и недостатком времени для оформления сообщений о нежелательных побочных реакциях.

В рамках работы по выявлению, регистрации и изучению нежелательных реакций на ЛС, информация о необходимости регистрации побочных реакций доводилась до врачей; распространялась карта извещений о НР, разработанная Федеральным центром мониторинга безопасности ЛС, среди врачей всех лечебных учреждений. Тем не менее, активность врачей по регистрации НР на протяжении лет оставалась крайне низкой. Так, от Новгородской области за весь период с 1998 по 2009 гг. было собрано и отправлено в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС всего лишь 30 сообщений от врачей.

Своевременная организация работ по выявлению, регистрации и изучению побочных действий ЛС, проведению мониторинга безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях здравоохранения Новгородской области была утверждена рядом приказов комитета по охране здоровья населения области, назначен уполномоченный по фармаконадзору. Также были назначены ответственные лица за осуществление мониторинга безопасности ЛС, которые обязаны информировать уполномоченного по фармаконадзору обо всех случаях развития неблагоприятных побочных реакций или неэффективности ЛС. Далее информация оперативно направлялась в Управление Росздравнадзора по Новгородской области, Комитет по охране здоровья населения области, Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС Росздравнадзора.

В проведении мониторинга безопасности ЛС на территории Новгородской области задействованы Комитет (департамент) по охране здоровья населения области, территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Новгородской области (Росздравнадзор), МИАЦ, Центр сертификации и контроля качества ЛС (ЦСККЛС), Новгородская областная клиническая больница, все лечебные учреждения и аптечные сети.

Организация фармаконадзора и проведение в его рамках мониторинга безопасности ЛС активизировали активность врачей Новгородской области. С 2009 г. сбор и обработка сообщений о НР проводится в соответствии с установленным порядком. Карты-извещения врачи передают ответственному лицу в своей медицинской организации, который от-

правляет их в электронном виде в МИАЦ уполномоченному по фармаконадзору, откуда карты поступают к клиническому фармакологу Новгородской областной клинической больницы, который проводит анализ каждого случая, устанавливает причинно-следственные связи и выдает заключение по каждому случаю развития НР с рекомендацией о принятии мер или о проведении дополнительного контроля качества препарата в ЦСККЛС. От клинического фармаколога заключение поступает в МИАЦ (уполномоченному по фармаконадзору) и затем вся информация в установленные сроки направляется в Управление Росздравнадзора по Новгородской области, в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора, в Комитет по охране здоровья населения области и, в случае необходимости дополнительной проверки качества препаратов — в ЦСККЛС. Решение о приостановлении реализации небезопасных ЛС, вызвавших серьезные реакции, принимает Управление Росздравнадзора по Новгородской области совместно с Комитетом по охране здоровья населения области после проверки каждого случая возникновения НПР.

С момента организации мониторинга безопасности ЛС (2009-2018 гг.) было зарегистрировано 111 случаев развития НР. Информация о них была направлена в соответствии с установленным порядком в вышестоящие структуры, задействованные в мониторинге. По массовым случаям (12 случаев НР в Окуловской ЦРБ на 0,9% раствор натрия хлорида, флаконы 250 мл) были приняты меры по изъятию небезопасной серии препарата из применения в стационарах. В 2011-2012 гг. довольно часто (6 зарегистрированных случаев) наблюдались серьезные нежелательные реакции на применение цефалоспориновых антибиотиков, подозреваемых в развитии анафилактического шока (Цефтриаксон, Цефосин) и приведших в двух случаях к смерти пациентов. В 2017-2018 гг. поступил ряд сообщений о НР (10 случаев) при применении ЛС с действующим веществом будесонид (Формисонид-натив (Будесонид + Формотерол); Буденит; Ипратерол-аэронатив). Препараты будесонида были заменены на Симбикорт либо Беродуал, на применение которых НР не наблюдалось.

В 2014-2016 гг. страны-члены Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с целью формирования общего рынка ЛС и повышения доступности и безопасности препаратов подготовили единую нормативную правовую базу, регулиющую обращение ЛС в рамках ЕАЭС. Для выявления, оценки, понимания и предотвращения нежелательных последствий применения ЛС были утверждены «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (GVP ЕАЭС, от англ. — Good Pharmacovigilance Practice), основанные на лучших мировых фармацевтических практиках, что потребовало унификации существующих национальных систем фармаконадзора [9,10].

В исследовании Ю. Олефиро с коллегами показаны существующие в настоящее время проблемы в осуществлении деятельности системы региональных центров мониторинга безопасности ЛС в России.

Многие региональные центры прекратили свою работу, некоторые отвечали на запросы более трех месяцев, доля спонтанных сообщений из региональных центров мала, что приводит к выводу о неудовлетворительной работе системы. Тем не менее, в работе показано, что отдельные центры продолжают свою деятельность на очень высоком качественном уровне и служат основой при работе с сигналами по безопасности ЛС [11].

Существует необходимость в усилении активности участников региональной системы фармаконадзора в реагировании на возможные нежелательные побочные действия на применение ЛС, так как по рекомендациям ВОЗ в среднем должно быть 60 сообщений о НР на 100 тысяч населения [12].

Существующие проблемы требуют определенного реформирования системы, планирования работы по предотвращению угроз здоровью населения, необходимо сокращать расходы здравоохранения на ненужные действия. Системы отчетности о нежелательных явлениях должны быть более прозрачными и ориентированными на обучение [13].

Большое значение имеет знание специалистами как всех процессов, осуществляемых в системе фармаконадзора, так и точное использование терминологии. Неправильное использование терминологии может иметь негативные последствия для отчетности о побочных реакциях на ЛС и для интерпретации этих отчетов [14].

В системе фармаконадзора существует множество похожих терминов с уникальными определениями, к тому же, эта область деятельности требует усилий и взаимодействия специалистов разных профессий: врачей, фармацевтов, медсестер, а также внимания регулирующих органов.

Для предотвращения нежелательных явлений при применении ЛС (ошибки в дозировке, частоте и способе введения; дублирование препаратов, лекарственное взаимодействие) необходимо привлекать провизоров к участию в лечебном процессе, в мониторинге лекарственных назначений на принципах рекомендательного характера. Положительный эффект такого взаимодействия по предотвращению ошибок применения ЛС показан Американской ассоциацией фармацевтов системы здравоохранения [15] в условиях многопрофильного стационара, при этом до 80% случаев замечания фармацевтического специалиста были приняты врачами, чем был предотвращен возможный вред пациентам [16,17]. Для повышения скорости проверки листов назначений на возможные ошибки необходимо разрабатывать современные автоматизированные системы на основе искусственного интеллекта.

### Заключение

Таким образом, государственная функция по организации и проведению фармаконадзора в РФ закреплена за Росздравнадзором. Сбор и анализ полученных данных по безопасности применения ЛС способствует своевременному принятию мер по снижению рисков применения лекарственных препаратов. Решения Минздрава России по рекомендации Росзд-

равнадзора направлены на пути повышения эффективности системы, усиления контроля за порядком фиксации нежелательных реакций.

В региональных центрах должны работать сотрудники, способные проводить анализ поступивших сообщений от врачей, оценивать нежелательные явления и побочные реакции применения ЛС, что повысит качество информации и возможность своевременного внесения изменений в инструкции по применению ЛС для снижения рисков использования лекарственных препаратов.

Важно способствовать более высокой мотивации медицинских и фармацевтических специалистов к необходимости сообщать о НР, и такие сообщения не должны расцениваться как «врачебная ошибка» или «ошибки фармацевтического консультирования и информирования», а также следует улучшить доступность информации о рисках, связанных с применением ЛС, практическим специалистам и органам регулирования.

Необходимо развивать у медицинских и фармацевтических специалистов понимание социальной значимости проблемы лекарственной безопасности на региональном уровне, усилить роль специалистов, активно работающих в системе фармаконадзора, требования к их квалификации и обучению. Нужно найти пути повышения роли пациентов в вопросах безопасности препаратов в системе фармаконадзора и улучшить возможности оформления спонтанных сообщений (сигналов) непосредственно от потребителей лекарственных препаратов о нежелательных реакциях.

1. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / Под общ. ред. Н.В.Юргеля, В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 450 с.
2. Астахова А.В., Лепакхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Медицина, 2008. 470 с.
3. Tackling Wasteful Spending on Health [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Tackling-Wasteful-Spending-on-Health-Highlights-revised.pdf> (дата обращения январь 2017).
4. Patient Safety and Risk Management Service Delivery and Safety [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1) (дата обращения сентябрь 2019).
5. ANSM: на упаковках с парацетамолом должна появиться предупреждающая надпись [Электронный ресурс] // GXP-news. Режим доступа: <https://gmpnews.ru/2019/07/ansm-na-upakovkakh-s-paracetamolom-dolzha-poyavitsya-preduprezhdayushchaya-nadpis/>.
6. Крашенинников А.Е. Агрегатный подход к периодизации становления системы фармаконадзора // Фармация и фармакология. 2018. № 6(6) С. 584-589. DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-6-584-589
7. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Фармакоэкономика. 2014. №1. С.26-30.
8. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2019. №2. С.72-77.
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026106>.

10. Асеева И.Л., Зырянов С.К., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю. Система фармаконадзора в Евразийском экономическом союзе // Качественная клиническая практика. 2018. №4. С.53-72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10059.
11. Олещук Ю.В., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н. и др. Оценка отчетности по фармаконадзору в России // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. №6(4). С.150-154. DOI:10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154.
12. UMC | Uppsala Monitoring Centre Health [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who-umc.org>.
13. Моссиалос Э. Обзор глобальных тенденций в развитии здравоохранения // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019. Т.5. №2(16). С.56-79. DOI: 10.24411/2411-8621-2019-12005.
14. Baldo P., Francescon S. & Fornasier G. Pharmacovigilance workflow in Europe and Italy and pharmacovigilance terminology // International Journal of Clinical Pharmacy. 2018. Vol. 40. P.748-753. DOI: 10.1007/s11096-018-0711-z.
15. Philip B., Weber R.J. Enhancing Pharmacy Practice Models Through Pharmacists' Privileging // Hosp Pharm. 2013. №48 (2). P.160-165.
16. Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В. Возможности повышения безопасности лекарственной терапии в многопрофильном стационаре // Фармация. 2016. №6 (65). С.46-49.
17. Schwartz V., Kravitz M.S. A new joint approach to drug management: clinical pharmacy services and risk management unit // Harefuah. 2015. №154(4). P.228-232.

#### References

1. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side effects]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. 450 p.
2. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Neblagopriyatnyye pobochnyye reaktsii i kontrol' bezopasnosti [Adverse reactions and safety control]. Moscow, Meditsina Publ., 2008. 470 p.
3. OECD Tackling Wasteful Spending on Health. Jan 2017. Available at: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Tackling-Wasteful-Spending-on-Health-Highlights-revised.pdf> (accessed 04.11.2020).
4. WHO. Patient Safety and Risk Management Service Delivery and Safety. September, 2019. Available at: [https://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1](https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1) (accessed 04.11.2020).
5. ANSM: na upakovkakh s paracetamolom dolzhna poyavit'sya preduprezhdayushchaya nadpis' [Warning Label Should Appear on Paracetamol Packages]. Novosti GMP [GMP News. Available at: <https://gmpnews.ru/2019/07/ansm-na-upakovkakh-s-paracetamolom-dolzha-poyavitsya-preduprezhdayushchaya-nadpis/> (accessed 04.11.2020).
6. Krashenninikov A.Ye. Agregatnyy podkhod k periodizatsii stanovleniya sistemy farmakonadzora [An aggregate approach to the periodization of the formation of the pharmacovigilance system]. Pharmacy and Pharmacology, 2018, no. 6(6), pp. 584-589 DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-6-584-589
7. Kostyleva M.N., Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N. et al. Otsenka bezopasnosti lekarstvennoy terapii v klinicheskoy praktike [Safety assessment of drug therapy in clinical practice]. Farmakoekonomika, 2014, no. 1, pp. 26-30.
8. Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. Razvitiye sistemy farmakonadzora v Rossiyskoy Federatsii [Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation]. Vestnik Roszdravnadzora, 2019, no. 2, pp. 72-77.
9. Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 g. № 87 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey praktiki farmakonadzora Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 87 'On approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union']. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026106> (accessed 04.01.2020).
10. Asetskaya I.L., Zyryanov S.K., Kolbin A.S. et al. Sistema farmakonadzora v Yevraziyskom ekonomicheskom soyuze [Pharmacovigilance system in the Eurasian

- Economic Union]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2018, no. 4, pp. 53-72. doi: 10.24411/2588-0519-2018-10059.
11. Olefir Yu.V., Romanov B.K., Alyautdin R.N. et al. Assessment of pharmacovigilance reporting in Russia. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2018, no. 6(4), pp. 150-154. DOI:10.30895/2312-7821-2018-6-4-150-154.
  12. UMC | Uppsala Monitoring Centre. Available at: <https://www.who-umc.org> (accessed 10.05.2020).
  13. Mossialos E. Obzor global'nykh tendentsiy v razvitii zdravookhraneniya [Overview of global healthcare trends]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ [Healthcare Management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ]*, 2019, 5 (2), pp. 56-79. doi: 10.24411/2411-8621-2019-12005.
  14. Baldo P., Francescon S., Fornasier G. Pharmacovigilance workflow in Europe and Italy and pharmacovigilance terminology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2018, vol. 40, pp. 748-753. DOI: 10.1007/s11096-018-0711-z.
  15. Philip B., Weber R.J. Enhancing Pharmacy Practice Models Through Pharmacists' Privileging. *Hosp Pharm.*, 2013, no. 48 (2), pp. 160-165.
  16. Roytberg G.Ye., Kondratova N.V. Vozmozhnosti povysheniya bezopasnosti lekarstvennoy terapii v mnogoprofil'nom statsionare [Possibilities of increasing the safety of drug therapy in a multidisciplinary hospital]. *Farmatsiya*, 2016, no. 6 (65), pp. 46-49.
  17. Schwartz V., Kravitz M.S. A new joint approach to drug management: clinical pharmacy services and risk management unit. *Harefuah*. 2015, no. 154(4), pp. 228-232.