

Мониторинг побочных действий лекарств – условие безопасной и эффективной терапии

А.А. Неганова*, А.В. Ушкалова**

* ОКБ №1, РЦ контроля побочных действий лекарств МЗ СО, г. Екатеринбург

** РУДН, г. Москва

В результате широкого внедрения в практику здравоохранения новых лекарственных средств возросла и частота их побочных реакций. Значительная часть ятрогенных заболеваний обусловлена побочным действием лекарств. Несмотря на то, что большинство побочных реакций не отличаются особой тяжестью, предсказать выраженность реакции у каждого получающего конкретный препарат пациента невозможно. Поэтому безопасность лекарственной терапии относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины.

Побочные явления (побочные реакции и последствия медицинских ошибок) при применении лекарственных средств развиваются у 10 - 30% госпитализированных больных (1,2). Около 3 - 10% обращений к врачу и госпитализаций обусловлены ухудшением состояния здоровья в связи с применением лекарств (2-5). Анализ 39 исследований, проведенных за последние 32 года в больницах США, показал, что на каждую тысячу госпитализированных пациентов, приходится 3,2 смерти от побочных реакций ЛС (или 3200 смертей на миллион госпитализированных больных) (6).

Побочные реакции являются причиной смерти у 0,1% терапевтических и 0,01% хирургических госпитализированных больных (2). Они приводят к ухудшению качества жизни пациентов, потере доверия к врачу и несоблюдению назначенного режима лечения, что, в свою очередь является причиной неэффективности терапии. В некоторых случаях побочные реакции могут имитировать заболевания, вызывая необходимость в дополнительных исследованиях и приводя к отсрочке лечения (2). Помимо клинических и социальных последствий, они влекут за собой серьезные экономические расходы. Огромные финансовые ресурсы тратятся на устранение последствий побочных явлений и альтернативные методы терапии. В экономически развитых странах до 15-20% расходов больниц обусловлены побочными реак-

циями лекарственных средств (3, 4). В 2000 г. затраты только на предотвратимые побочные реакции у амбулаторных больных в США составили 177,4 млрд. долларов (5).

Значительная часть побочных явлений развивается в результате ошибки при выборе препарата или его использовании. По данным крупномасштабного исследования, включавшего 2671863 пациентов двух Нью-Йоркских больниц (9), ошибки явились причиной осложнений лекарственной терапии в 19,4% случаев, 17,7% из них были следствием невежества медицинских работников. В 14% случаев они нанесли серьезный ущерб здоровью пациентов и привели к инвалидности. В другом исследовании из 145 побочных реакций, зарегистрированных у пациентов отделения интенсивной терапии, 98 возникли вследствие ошибок медицинских работников (10). По данным судебно-медицинской экспертизы Великобритании, 22% случаев летальных исходов, вызванных побочными реакциями лекарственных средств, обусловлены ошибками (11). Ежегодно вследствие медицинских ошибок погибает больше людей, чем от рака молочной железы или СПИДа (12). Количество жертв лекарственной терапии в США в 3 раза превышает число лиц, погибающих в транспортных происшествиях (13). В то же время в многочисленных исследованиях показано, что около половины побочных реакций можно предупредить (14).

Побочные реакции принято подразделять на четыре основные группы (15):

- Реакции типа А (зависимые от дозы).
- Реакции типа В (независимые от дозы реакции).
- Реакции типа С (эффекты при длительном применении).
- Реакции типа D (отсроченные эффекты, тератогенность)

Реакции типа А являются дозозависимыми и обусловлены фармакологическими свойствами препарата. В высоких дозах они развиваются

у большинства больных и составляют около 80% всех побочных реакций (2). Реакции типа А могут быть следствием основного (терапевтического) или вторичного фармакологического эффекта препарата. Например, первичными фармакологическими побочными эффектами β-блокаторов являются брадикардия и нарушение атриовентрикулярной проводимости, вторичным – бронхоспазм. Вторичным фармакологическим побочным реакциям в настоящее время уделяют особое внимание на доклинической стадии исследований с целью выявления потенциальных проблем при назначении препарата людям (2).

Риск развития реакций типа А наиболее высок у лиц пожилого возраста и/или с почечной недостаточностью, а также у пациентов, получающих одновременно несколько лекарственных средств (2). Клинически значимые лекарственные взаимодействия развиваются у 3-5% пациентов, получающих одновременно 2-4 препарата. При одновременном приеме 5 препаратов риск осложнения повышается до 50% (16). Проблема развития побочных реакций типа А вследствие полипрагмазии особенно остро стоит у пациентов пожилого возраста, однако ее значение увеличивается и у более молодых больных, страдающих хроническими заболеваниями. Например, больные ВИЧ-инфекцией обычно принимают одновременно 6-10 препаратов (17).

С реакциями типа А связаны основные экономические затраты на ликвидацию нежелательных последствий лекарственной терапии (4). Среди фармакологических групп по частоте развития побочных реакций данного типа лидируют антикоагулянты, противоопухолевые и нестероидные противовоспалительные средства (18,19). Многие реакции типа А относятся к числу предотвратимых (20).

Побочные реакции типа В чаще всего являются реакциями иммунно-аллергической природы, к этому типу относятся также некоторые генетически детерминированные реакции. Они возникают реже, не связаны с дозой препарата, часто серьезные. Эти реакции трудно предвидеть. Для реакций этого типа характерна высокая летальность.

К реакциям типа С относятся реакции, возникающие, как правило, после длительной терапии, в результате чего у больного могут возникать новые дополнительные заболевания, может увеличиваться частота возникновения "спонтанных" заболеваний (например, гепатита, ретинопатии и др.). Реакции этого типа часто расцениваются как серьезные, способные существенно влиять на здоровье человека, и по своей природе зачастую необратимы к мо-

менту их выявления. Они особенно трудны для изучения. К реакциям этого типа относятся: лекарственная зависимость, синдром отмены, эффекты кумуляции и подавления продукции гормонов, толерантность и др.

Реакции типа D, или отсроченные реакции, включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения. Диагностика этих реакций еще более затруднительна.

К факторам риска побочных реакций относят дозу препарата, фармацевтические вариации лекарственной формы, нарушения фармакокинетики или фармакодинамики и лекарственные взаимодействия (2). Возникновению побочных реакций способствуют сопутствующие заболевания. Так реакции типа В часто возникают на фоне вирусной инфекции. Например, у больных ВИЧ-инфекцией значительно повышается риск идиосинкразической токсичности при применении антибактериальных средств, в частности, ко-тримоксазола (26). Кожные сыпи развиваются примерно у 50% ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих при пневмоцистной пневмонии терапевтические дозы ко-тримоксазола и у 30% пациентов, получающих профилактические дозы препарата (27). У лиц, не страдающих ВИЧ - инфекцией, частота данного побочного эффекта ко-тримоксазола составляет 3% (27). Данные международного мониторинга свидетельствуют, что побочные реакции чаще развиваются у женщин, чем у мужчин (28). Подавляющее большинство угрожающих жизни реакций возникает у госпитализированных больных (29).

Побочные реакции принято делить на серьезные и несерьезные. К серьезным относят реакции, создающие угрозу жизни или вызывающие смерть, приводящие к инвалидизации или потере трудоспособности, требующие госпитализации пациента или удлинения времени пребывания в стационаре, вызывающие онкологические заболевания или врожденные аномалии (30). Регуляторные органы большинства стран просят профессионалов здравоохранения сообщать именно о серьезных побочных реакциях, так как они служат основанием для отзыва препарата с рынка, введения ограничений на его применение или внесения дополнительных предостережений в маркировку. Серьезные побочные реакции чаще можно предотвратить, чем несерьезные (8, 9).

Изучению несерьезных побочных реакций уделяется значительно меньшее внимание.

В то же время несерьезные побочные реакции могут приводить к ухудшению качества жизни и тяжелым социальным последствиям. Исследования показывают, что такие несерьезные побочные реакции, как прибавка в весе или сексуальные расстройства, чаще приводят к прекращению приема препарата или самостоятельному уменьшению дозы пациентом, чем серьезные побочные реакции (31).

Точная частота развития побочных реакций остается неизвестной вследствие ряда причин: трудностей с выявлением, особенно несерьезных побочных реакций; низким уровнем спонтанных сообщений (1-10%) (32), отсутствием финансов у государственных регуляторных органов для проведения целенаправленных исследований. Судя по косвенным признакам - числу госпитализаций и смертей, связанных с побочными реакциями, их частота существенно не уменьшилась за последние 40 лет, несмотря на успехи, достигнутые в области фармакологии лекарственных средств и понимании механизмов развития нежелательных эффектов (23, 33).

Менеджмент побочных реакций зависит от их типа. Предупреждение реакций типа А решается на индивидуальном уровне пациент - врач. Основными профилактическими мерами в отношении данного типа реакций являются мероприятия по образованию врачей в области безопасности лекарственной терапии и выявление пациентов с факторами риска. К мерам предупреждения реакций типа А также можно отнести внесение дополнительных предостережений в маркировку лекарственных средств, в том числе и хорошо известных врачам препаратов, длительно пребывающих на фармацевтическом рынке.

Менеджмент реакций типа В включает преимущественно меры регуляторного характера, такие как внесение предостережений в маркировку, введение ограничений на применение или приостановление действия лицензии. Предотвращение реакций типа В на индивидуальном уровне практически невозможно.

Таким образом, менеджмент побочных реакций может осуществляться как на уровне отдельного пациента, так и населения в целом. На индивидуальном уровне он направлен на предотвращение побочной реакции у конкретного пациента или уменьшение неблагоприятных последствий в случае ее развития. Менеджмент побочных реакций на уровне населения включает меры регуляторного характера. Основанием для этих мер чаще всего являются спонтанные сообщения о побочных реакциях специалистов здравоохранения. Особенно важное значение спонтанные сообще-

ния имеют для выявления реакций типа В, так как они встречаются с такой низкой частотой, что их трудно обнаружить другими методами.

Менеджмент побочных реакций в разных странах осуществляется различными органами, однако наблюдается тенденция к созданию двух независимых структур (23). Одной из них является регуляторное агентство, которое осуществляет фармакологический надзор и принимает решения. Вторая структура - информационная. В ее задачи входят ответы на запросы специалистов здравоохранения и оказание им консультативной помощи по правильному выбору и применению лекарственных средств. В экономически развитых странах также внедряются программы мониторинга побочных реакций в лечебных учреждениях.

На всех этапах изучения побочных реакций большая роль принадлежит клиническим фармакологам. По классическому определению, клиническая фармакология - это наука, занимающаяся изучением фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств у людей. Клинический фармаколог - специалист с высшим медицинским образованием, получивший двойную подготовку - в области фармакологии и клиники. Функции клинических фармакологов в разных странах различны. Они включают участие в клинических испытаниях, начиная от фундаментальных фармакодинамических исследований и исследований фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств до изучения фармакогенетики, фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии. Клинические фармакологи работают в фармацевтических компаниях, где проводят клинические испытания эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов. Большинство клинических фармакологов вне фармацевтической промышленности сосредоточены в университетах и научных центрах, где их основными задачами является обучение студентов клинической фармакологии и постдипломная подготовка специалистов здравоохранения в этой области, а также проведение клинических исследований и консультативная деятельность. Часто клинические фармакологи работают в центрах по терапевтическому мониторингу лекарственных средств. Некоторые клинические фармакологи консультируют пациентов в клинических отделениях больницы или консультативных офисах. В большинстве стран они также работают в информационных центрах и специализированных центрах по изучению побочных эффектов лекарственных средств.

В России новая врачебная специальность клинического фармаколога была введена в 1997 г. Российские клинические фармакологи вовлечены практически во все виды вышеперечисленных исследований и так же, как их зарубежные коллеги, работают в фармацевтической промышленности, университетах и научно-исследовательских центрах. Кроме того, в соответствии с приказом министра здравоохранения в российских больницах предусмотрена ставка клинического фармаколога на каждые 150 коек. В России также существует небольшой опыт работы клинических фармакологов в центрах лекарственной информации и центрах по изучению побочного действия лекарственных средств.

Фармакология и клиническая фармакология развиваются быстрее, чем большинство других медицинских наук. Количество препаратов на фармацевтическом рынке постоянно растет. Рост числа препаратов сопровождается значительным увеличением количества информации о них. Врачам практически невозможно уследить за быстрыми изменениями в арсенале новых лекарственных средств и отличить рекламную маркетинговую информацию от непредвзятой. Первоисточники информации, основанной на данных доказательной медицины, и данные международного мониторинга побочных реакций остаются малодоступными широким слоям российских врачей в силу языкового барьера и высокой стоимости зарубежных печатных изданий и услуг Интернета.

Диагностика и менеджмент побочных реакций в настоящее время фактически выделяются в новую клиническую специальность. За рубежом клинические фармакологи уже специализируются как в области общих проблем, связанных с лекарственной терапией, так и более узких вопросов, связанных с выбором и правильным применением лекарств определенным категориям пациентов, например, беременным женщинам (23).

При наличии консультанта по клинической фармакологии в больнице клиницисты обращаются к нему преимущественно в сложных ситуациях, когда они не уверены в роли лекарственных средств в развитии нежелательной реакции или не могут разобраться, какой конкретно препарат мог ее вызвать. Такие случаи представляют особый интерес для регуляторных органов. Они могут послужить основой для создания отдельной от "спонтанных" сообщений базы данных, так как во-первых, чаще представлены более необычными или сложными ситуациями и, во-вторых, содержат более подробную информацию, чем сообщения кли-

ницистов и провизоров (23). Случаи, в консультировании которых принимал участие клинический фармаколог, представляют, как правило, интерес для публикаций и образовательных программ для врачей (23).

Для выполнения ряда вышеуказанных задач клинический фармаколог больницы должен располагать необходимой информацией, которую ему могут предоставить в центре информации о лекарственных средствах или специализированном центре по изучению побочных эффектов лекарственных средств.

Информационные центры отвечают на запросы специалистов здравоохранения и проводят информационно-образовательную работу. Врач может обратиться в эти центры с разными вопросами, например, по поводу выбора препарата для беременной женщины, по поводу возможных побочных эффектов или противопоказаний к применению определенного препарата, попросить консультацию по решению сложной клинической проблемы, связанной с применением лекарственного средства, и т.д. К сожалению, в России большинство информационных центров представляют коммерческую информацию о лекарственных средствах.

В России также созданы 29 региональных центров по изучению побочного действия. Роль федерального центра выполняет отдел токсикологии и изучения побочного действия лекарственных средств Института доклинической и клинической экспертизы лекарственных средств. Штаты региональных центров укомплектованы преимущественно врачами и провизорами. В этих центрах ведется сбор сообщений о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные препараты и выявление причинно-следственной связи между побочной реакцией и лекарственным средством. От правильности выявления этой связи зависят решения регуляторных органов и, соответственно, безопасность лекарственной терапии на национальном уровне.

Бдительность в отношении побочных реакций лекарственных средств и участие в их мониторинге нового поколения врачей в значительной степени зависит от основ, заложенных в процессе обучения в Вузах. К заполнению карты-извещения о побочной реакции следует приучать уже на студенческом уровне. Инициатором в этом отношении должны быть кафедры клинической фармакологии, которые могут постепенно распространить эту инициативу и на другие клинические кафедры медицинских Вузов. Кроме того, университетские клинические фармакологи могут сыграть важную просветительскую роль в отношении предупреждения побочных явлений.

Таким образом, с целью повышения безопасности лекарственной терапии необходимо активное участие в мониторинге лекарств не только сотрудников центров фарманадзора, но и врачей различных специальностей и прежде всего - клинических фармакологов ЛПУ. Внедрение

контроля побочных реакций в лечебном учреждении может позволить собрать сравнительные данные по частоте развития побочных эффектов при применении дженерических и терапевтических альтернатив и рекомендовать врачам использование наиболее безопасных из них.

**РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР КОНТРОЛЯ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЗ СО,**

напоминает,

что принимает сообщения о неблагоприятных побочных эффектах лекарственных препаратов и БАД по адресу:

620102, Екатеринбург, Волгоградская 185, РЦ контроля побочных действий лекарств

или по телефону: **(343) 240-72-50**

факс: **(343) 240-47-56**

Представляют интерес **все виды неблагоприятных побочных реакций**, в том числе и те, в возникновении которых врач только подозревает этиологическую роль лекарственного средства, но не уверен в этом.

Ваше активное участие в этой работе поможет составить истинное представление о переносимости и безопасности лекарств, БАД, а также позволит уменьшить или предотвратить риск при их применении.

Конфиденциальность поступающей от Вас информации гарантирована.

Зав. Региональным центром контроля побочных действий лекарств А.А. Неганова.

ИЗВЕЩЕНИЕ О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС)

В РЦ КПДЛ Минздрава СО. 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185 тел. (3432) 28-72-50; факс (3432) 28-47-56. E-mail: neganova@okbl.mplik.ru

УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ (название, почтовый адрес, тел. факс)	возраст пациента	пол	начало ППР (дд/мм/гг)	№ истории болезни и инициалы пациента
---	---------------------	-----	--------------------------	--

ИСХОД ПР	
<input type="checkbox"/>	A. выздоровление без последствий
<input type="checkbox"/>	B. выздоровление с последствиями
<input type="checkbox"/>	C. смерть не связана с ППР
<input type="checkbox"/>	D. смерть в результате ППР
<input type="checkbox"/>	E. смерть безвозвратно связана с ППР
<input type="checkbox"/>	F. смерть не связана с ППР
<input type="checkbox"/>	G. исход неизвестен

ОПИСАНИЕ ПОДОЗРЕВАЕМОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ, включая данные лабораторных и др. исследований

ЕСЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ ПР ВЛИЯЮТ НА СМЕРТЬ ПАЦИЕНТА ПРИНЕМ

ФИРМЕННОЕ НАЗВАНИЕ / ГЕПЕРИЧЕСКОЕ ЛС	ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЛС	РЕЖИМ ДОЗОВЫХ НАЗНАЧЕНИЙ		СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ	
		доза	кратность в сутки		с дд/мм/гг	по дд/мм/гг
А. ПОДОЗРЕВАЕМОЕ ЛС						
Б. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛС						

РЕЗУЛЬТАТ ПРЕЖДЕ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ПОДОЗРЕВАЕМОГО ЛС	РЕЗУЛЬТАТ ПОВТОРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ ПОДОЗРЕВАЕМОГО ЛС	СУБЪЕКТИВНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ (аллергия, беременность и т.д.)
ИМЕТЬ УЛУЧШЕНИЕ	ИМЕЮТ МЕСТО ПОСЛЕ ПР	
НЕТ УЛУЧШЕНИЯ	ОТСУТСТВИЕ ПР	
ЛС НЕ ОТМЕЧАЕТСЯ	РЕЗУЛЬТАТ НЕ НАБЛЮДАЕТСЯ	
НЕИЗВЕСТНО	ОТСУТСТВИЕ ПР ПРИ СЛЕДУЮЩИХ ДОЗАХ	
	НЕИЗВЕСТНО	

Статус ЛС:

- широкая практика
- клинические испытания