

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Колесникова Е.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций при применении разрабатываемых лекарственных средств в Российской Федерации.

Ключевые слова: нежелательная реакция, побочное действие, разрабатываемое лекарственное средство.

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF ADVERSE REACTIONS OF DEVELOPED DRUGS

Kolesnikova E.J.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary: The article presents the results of pharmacoepidemiologic studies of adverse reactions of developed drugs in Russian Federation.

Key words: adverse reactions, side effects, developed drugs.

Введение. Анализ нежелательных реакций (НР) при применении разрабатываемых лекарственных средств является важнейшим компонентом контроля безопасности лекарств. В 2012 году на ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – НЦЭСМП) была возложена задача по анализу и обобщению документов по безопасности лекарственных средств (ЛС), полученных в ходе проведения клинических исследований (КИ) в Российской Федерации, в том числе и документов международных многоцентровых исследований (ММКИ) ЛС, часть из которых проводится в России.

Этими документами являются представленные заявителями в

инициативном порядке в регуляторные органы России Отчеты о безопасности разрабатываемых ЛС (The Development Safety Update Report, DSUR) и письма с сообщениями о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), серьезных нежелательных реакциях (СНР) и подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR), которые возникли при проведении ММКИ ЛС. Чаще всего сообщения о случаях SUSAR поступают в формате CIOMS-форм.

В настоящее время этот вид деятельности осуществляется в

НЦЭСМП на основании государственного задания на 2013-2015 гг.

Современная система контроля и оценки безопасности лекарственных средств требует создания высокоспециализированных ИТ систем, учитывающих специфику поставленных задач. В этой связи в 2013 году в НЦЭСМП была разработана и успешно функционирует компьютерная информационная система «СНЯ – КИБЛС» (Серьезные Нежелательные Явления – Клинические Исследования, Безопасность Лекарственных Средств), позволяющая хранить данные для системы мониторинга безопасности ЛС при проведении КИ в России и проводить фармакоэпидемиологические исследования этих данных.

В период с 01.07.2012 г. по 01.03.2014 г. в НЦЭСМП было проанализировано и обобщено 18224 вышеуказанных документа, в том числе 5220 документов за период с 01.07.2012 г. по 01.01.2013 г. и 10542 документа за период с 01.01.2013 г. по 01.01.2014 г.

Целью данной работы является проведение фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций при применении разрабатываемых лекарственных средств в России в 2013 г.

Материалы и методы исследований. Материалами для выполнения научного анализа информации о безопасности разрабатываемых ЛС стали документы, поступившие в МЗ РФ, и направленные для анализа и обобщения в НЦЭСМП. Для научного анализа этой информации были применены методы оценки информации о безопасности ЛС при проведении КИ, представленные в зарубежных нормативных документах [2, 3, 4] и опубликованные нами ранее [5, 6, 7]. Для оценки степени достоверности причинно-следственной

связи (СД ПСС) между применением разрабатываемого ЛС и развитием НЯ использовали метод, применяемый при заполнении в соответствии с протоколом исследования CIOMS-форм экспресс-извещений о случаях SUSAR при проведении КИ [5, 6, 7].

Для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения (ОПР) разрабатываемых лекарственных средств использовали не менее двух последовательно выполненных качественных и количественных методов – «Принцип троек» и «Турбо-модель» [5, 6, 7].

Результаты исследований. При проведении фармакоэпидемиологического исследования НР при применении разрабатываемых ЛС использованы материалы, полученные при КИ, направленные заявителями в инициативном порядке и поступившие в НЦЭСМП.

За 2013 г. в НЦЭСМП поступило 10542 документа, содержащих информацию о 15991 случае SUSAR при применении разрабатываемых ЛС.

При проведении анализа было установлено, что 1791 документ содержит информацию о случаях SUSAR с критерием серьезности для испытуемых «смерть», в том числе 833 сообщения с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «ЛС–SUSAR».

В 1273 сообщениях содержится информация о случаях SUSAR с критерием серьезности «угроза жизни», в том числе 670 случаев с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «ЛС–SUSAR».

При этом 152 сообщения содержат информацию о случаях развития SUSAR при проведении КИ разрабатываемых ЛС на территории России (в 2012 г. было всего 3 таких сообщения).

При проведении анализа этих данных были выявлены многочисленные

и типичные для большинства заявителей случаи ненадлежащего качества и полноты сведений, представляемых заявителями в регуляторные органы в сообщениях о SUSAR:

- отсутствие заполненных CIOMS-форм о случаях SUSAR;

- отсутствие копий CIOMS-форм в форме электронных носителей, содержащих материалы заявителя;

- отсутствие оценки врачом-исследователем и спонсором степени достоверности причинно-следственной связи между применением испытуемого ЛС и развитием SUSAR;

- отсутствие итоговых таблиц с обобщением представленных результатов;

- подача материалов (раздел «Заключение» в DSUR) без перевода на русский язык;

- отправка дубликатов сообщений;

- отправка обращений по ненадлежащим адресам (помимо положенной отправки по двум адресам: в Минздрав России и в Росздравнадзор, сообщения и отчеты направляются почтой по устаревшим, или по несуществующим адресам);

- случаи вовлечения одних и тех же испытуемых в несколько различных КИ, проводимых в одно и то же время;

- случаи умышленного занижения степени тяжести нежелательного явления, например, отнесение врачом-исследователем клинической смерти с гибелью головного мозга на фоне шока к «состоянию, не угрожающему жизни испытуемого», и т.п.

Также были выявлены случаи порчи электронного носителя, содержащего копии материалов (заявитель отправляет компакт-диски, подколотые канцелярской скрепкой по записанной стороне, приводя диск в нечитаемое состояние).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительной динамике количественных показателей мониторинга безопасности разрабатываемых лекарственных средств в России и сохраняющейся отрицательной динамики качественных показателей – низком качестве документов по безопасности при проведении клинических исследований.

Обобщение и оценка результатов исследований. В результате проведенных фармакоэпидемиологических исследований была установлена положительная динамика количественного показателя мониторинга безопасности в России разрабатываемых лекарственных средств – увеличение количества сообщений о безопасности разрабатываемых лекарственных средствах из российских клинических центров.

В результате проведенного анализа было установлено, что основные показатели работы системы мониторинга безопасности ЛС при проведении КИ в России в настоящее время пока еще нельзя признать удовлетворительными, так как общее количество сообщений о случаях СНЯ, СНР и SUSAR при проведении КИ в России составляет всего 1-2% от соответствующего уровня в странах с развитой системой фармаконадзора (США, страны Евросоюза, Австралия, Япония и ряд стран Юго-Восточной Азии), а качество всех представляемых DSUR находится на низком уровне из-за отсутствия в них надлежащим образом проведенной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС с использованием расчета «шкалы пользы» и «шкалы вреда», а также научно обоснованной оценки полученных значений.

Проведение исследования НР при применении ЛС позволит под-

готовить научно обоснованные заключения в отношении безопасности разрабатываемых лекарственных препаратов для медицинского применения.

В ходе дальнейших исследований целесообразно продолжение проведения фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций при применении разрабатываемых лекарственных средств.

Заключение и рекомендации. В ходе настоящего исследования была проведена оценка нежелательных реакций при применении в Российской Федерации разрабатываемых лекарственных средств.

В результате исследования были получены новые данные о безопасности лекарственных средств, позволяющие вырабатывать научно обоснованные административные решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 27.07., 11.10. и 29.11.2010 г.) / Российская газета № 78 от 14.04.2010 г.; Собрание законодательства Российской Федерации от 19.04.2010 г., № 16, ст.1815. (цит. по правовой системе «Гарант», дата обращения: 14.08.2013 г.).
2. Аналитический обзор «Анализ систем мониторинга безопасности лекарственных средств, проводимого зарубежными организациями» по теме НИР «Научное обоснование методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств». М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2013. 30 с.
3. Аналитический обзор «Информация о нежелательных реакциях на ЛС в России и за рубежом» по теме НИР «Научное обоснование методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств». М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2013. 34 с.
4. Аналитический обзор «Оценка информации о безопасности ЛС при проведении клинических исследований» по теме НИР «Научное обоснование методических подходов к информационному обеспечению процесса экспертизы, регистрации, обращения и рационального применения новых лекарственных средств». М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 2013. 51 с.
5. Выявление и оценка нежелательных реакций на лекарственные средства для медицинского применения. Аналитический обзор. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Снегирева И.И., Москва. – 2012 г.
6. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А.В. Астахова, В.К. Лепяхин. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: «Эксмо», 2008. – 256 с. – (Профессиональная медицина).
7. В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, И.А. Торопова. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / Ведомости НЦЭСМП, 2012, №1. – с. 22-26.