

Актуальная информация

## **Оценка нежелательных реакций при применении лекарственных средств в России в 2013 году**

В.А. Меркулов, Н.Д. Бунятян, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов, И.А.Торопова, Е.Ю. Колесникова, Н.А.Озерецковский, С.Г.Алексина, И.И.Снегирева

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

***Резюме:** В статье представлены результаты фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций при применении лекарственных средств в 2013 г. в Российской Федерации.*

***Ключевые слова:** нежелательные реакции, лекарственные средства.*

### **EVALUATIONS OF ADVERSE DRUGS REACTIONS IN RUSSIA IN 2013**

V.A. Merkulov, N.D. Bunyatyan, V.K. Lepakhin, B.K. Romanov, I.A. Toropova, E.Y. Kolesnikova, N.A. Ozeretskovsky, S.G. Alexina, I.I. Snegireva

The Scientific Center on Expertise of Medical Application Products of The Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

***Abstract:** The article presents the results of pharmaco-economic studies of adverse reactions to the drugs in Russian Federation.*

***Key words:** adverse reactions, drugs.*

### **Введение**

Анализ нежелательных реакций (НР) при применении 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 IT 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.

### **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; а также сообщения о случаях НР на ЛС, поступившие в федеральную базу данных. 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

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 лекарственных средств в России в 2013 г.

соответствии с протоколом исследования CIOMS-форм экспресс-извещений о случаях SUSAR при проведении КИ [5, 6, 7].

Для оценки степени достоверности причинно-следственной связи между применением зарегистрированного ЛС и развитием НР использовали метод «шкала Наранжо» [5, 6, 7]. Для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения (ОПР) разрабатываемых и зарегистрированных лекарственных средств использовали не менее двух последовательно выполненных качественных и качественно-количественных методов – «Принцип троек» и «Турбо-модель» [5, 6, 7].

### **Результаты исследований**

#### **1. Оценка полученных материалов о нежелательных реакциях при применении разрабатываемых лекарственных средств**

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.

## 2 Оценка полученных материалов о нежелательных реакциях при применении зарегистрированных лекарственных средств

### 2.1 Вакцины

При проведении исследования НР при применении зарегистрированных вакцин было установлено, что в 2013 г. наиболее частой причиной поствакцинальных осложнений (ПВО) было 2 ЛС – БЦЖ и БЦЖ-М.

Всего в 2013 г. в НЦЭСМП поступило 203 сообщения из 50 административных территорий Российской

Федерации о ПВО, возникших у детей после введения этих двух вакцин.

После анализа клинических материалов получили подтверждение 168 рекламаций на вакцины.

На вакцину БЦЖ поступило 71 сообщение о ПВО, на вакцину БЦЖ-М – 132 сообщения о случаях ПВО (таблица 1).

Таблица 1 – Количество поступивших в НЦЭСМП сообщений о НР на вакцины БЦЖ и БЦЖ-М в период с 2005 по 2013 гг.

Ва кцина	Год								
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
БЦЖ	199	233	260	292	291	206	214	126	71
БЦЖ-М	67	103	107	169	309	212	222	160	132
Всего	266	336	367	461	600	418	436	286	203

Было выявлено продолжение снижения регистрации количества осложнений по сравнению с 2011 и 2012 гг., что возможно не является показателем стабилизации ситуации и может быть связано с негативными последствиями процесса реформирования системы фармаконадзора вакцин в России.

Диагноз ПВО не был подтвержден у 7 детей, так как представленные клинико-лабораторные данные по каждому случаю свидетельствовали о допустимой реакции на вакцинацию.

Расследование не было завершено по 28 извещениям в связи с тем, что в представленных материалах не содержалось достаточных объективных данных лабораторного обследования, на основании которых были выставлены клинические диагнозы и сформированы заключения о БЦЖ-этиологии осложнений.

Они включены в список осложнений за год, с диагнозами, выставленными на местах.

Необходимо отметить, что увеличилось число сообщений, по которым невозможно было дать заключение о связи с вакцинацией. Акты расследования отсутствовали в 28 сообщениях (в 2012 г. – 17), что также может являться следствием реформирования системы мониторинга за ПВО.

У 190 пациентов осложнения наблюдались после вакцинации, и только у 6 из них (3%) – после ревакцинации в 7 лет. Количество осложнений в зависимости от производителя вакцины существенно не отличалось.

Результаты анализа информации по клиническим формам осложнений после вакцинации против туберкулеза приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Клинические формы осложнений после вакцинации против туберкулеза за период с 2000 г. по 2013 г.

Годы	Формы осложнений и количество случаев их возникновения					
	Оститы	Лимфадениты	Холодные абсцессы	Келоиды	Прочие	Всего
2000	1	85	36	4	2	128
2001	6	61	40	4	8	119
2002	10	87	72	4	10	183
2003	10	107	56	4	9	186
2004	23	166	39	2	21	251
2005	32	149	59	6	20	266
2006	57	174	70	8	27	336
2007	68	196	79	9	15	367
2008	49	255	118	7	32	461
2009	86	290	173	12	39	600
2010	89	155	140	5	29	418
2011	89	154	129	10	54	436
2012	54	104	105	7	16	286
2013	50	39	75	2	30	196

В 2013 г., как и в предшествующие годы, после вакцинации против туберкулеза наиболее частой формой патологии являлись холодные абсцессы – 75 случаев (38,3%), Необходимо отметить, что наиболее тяжелая форма патологии (БЦЖ-оститы) в

2013 г. составили 25,5% от общего количества случаев ПВО и регистрировалась чаще, чем регионарные лимфадениты – 39 (19,9%).

После вакцинации БЦЖ наиболее частой формой патологии являлись регионарные лимфадениты - 59 случаев

(47%), после вакцинации БЦЖ-М с наибольшей частотой диагностировали холодные абсцессы - у 82 пациентов (51%).

Из числа наиболее тяжелых генерализованных форм осложнений (оститов) на вакцину БЦЖ пришлось 22 случая поражения кости, на вакцину БЦЖ-М – 28 случаев. Наиболее частой локализацией очага поражения были

бедренные и большеберцовые кости. Все случаи оститов развились после первичной вакцинации. Анализ катamnестических данных детей с БЦЖ-оститами, проведенный на основании анализа их историй развития, не позволил выявить у них наличие клинически выраженных проявлений иммунодефицитного состояния.

Таблица 3 – Осложнения после применения туберкулезных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М по материалам, поступившим в 2013 г.

Вакцина	Оститы	Лимфадениты	Холодные абсцессы	Келоидные рубцы	Инфильтраты	Генерализованная БЦЖ инфекция	Язвы
БЦЖ	22	20	16	2	6	-	4
БЦЖ-М	28	19	59	-	15	3	2
Всего	50	39	75	2	21	3	6

Случаи других клинических форм генерализованной БЦЖ-инфекции были зарегистрированы при вакцинации БЦЖ-М, клинический диагноз – диссеминированная БЦЖ-инфекция, первичный иммунодефицит; хроническая гранулематозная болезнь.

Поствакцинальные осложнения в форме келоидных рубцов были зарегистрированы после ревакцинации БЦЖ (2 сообщения).

Анализ медицинской документации показал, что почти у трети детей с осложнениями была умеренная постнатальная патология до прививки и в момент развития постпрививочной реакции (недоношенность, перинатальная энцефалопатия и др.), которая не являлась противопоказанием к вакцинации.

Анализ сообщений о случаях ПВО при применении других вакцин Национального календаря профилактических прививок выявил положительную динамику количественных показателей мониторинга безопасности вакцин в России, и сохраняющуюся отрицательную динамику качественных показателей – низкое качество документов по безопасности вакцин.

За 10 месяцев 2013 г. поступило 83 сообщения о случаях ПВО при

применении АКДС-вакцины. В 3-х сообщениях отсутствовали акты расследования. Предварительный диагноз: в 1 случае – булезный элидермолиз (синдром Лайела), 1 – коллаптоидная реакция, 1 – абсцесс левого бедра. Были сняты 2 рекламации в связи с заболеваниями, не связанными с вакцинацией (ОРВИ, нейротоксикоз, отек мозга с развитием летального исхода, симптоматическая эпилепсия).

Среди осложнений неврологического характера отмечены 2 случая энцефалических реакций в виде афебрильных судорог (1 случай – на V2, и 1 – на RV1).

В 61 сообщении указывалось на абсцесс в месте введения АКДС-вакцины производства ФГУП НПО «Микроген» г. Пермь. Было получено 1 сообщение об абсцессе после вакцинации ЛС Инфанрикс; в одном случае (абсцесс) производитель вакцины не был указан.

Наряду с этим 10 сообщений содержали информацию о местных реакциях, превышающих допустимые размеры в виде гиперемии, инфильтратов и отека в месте введения вакцины, из них 3 реакции на Инфанрикс; 3 реакции на АКДС-вакцину производства ФГУП НПО «Микроген» г. Уфа; остальные 4 реакции

развились на разные серии разных производителей.

За тот же период времени поступило 15 сообщений о случаях ПВО при применении вакцины АКДС-Геп В. Была снята 1 рекламация в связи с заболеванием, не связанным с проведенной прививкой (острая сердечная недостаточность, отек легких и мозга с развитием летального исхода). В остальных 14 сообщениях сообщалось о развитии абсцессов на АКДС-ГепВ вакцину производства ФГУП «НПО «Микроген» г. Пермь.

В 2013 г. за 10 месяцев поступило 10 сообщений о случаях ПВО при применении АДС-М анатоксина. В 1 сообщении отсутствовал акт расследования, предварительный диагноз: кома 3-4 степени, генерализованные судороги с развитием летального исхода.

В остальных 9 случаях сообщалось о 2 осложнениях аллергического характера (отек Квинке; сывороточная болезнь); о 5 абсцессах в месте введения вакцины; о 2 случаях сильной местной реакции.

В период с января по октябрь 2013 г. поступило 4 сообщения о случаях ПВО при применении Бубо-Кок-вакцины. В 1 случае отсутствовал акт расследования, предварительный диагноз: энцефалит, афебрильные повторяющиеся судороги. В остальных рекламациях сообщалось о 3 случаях развития абсцессов.

Также поступали сообщения о ПВО после применения вакцины против кори, паротита, краснухи (5 сообщений); вакцины против гепатита В (5 сообщений); вакцины для профилактики полиомиелита (1 сообщение, акт расследования не представлен, предварительный диагноз: вакциноассоциированный полиомиелит); вакцины для профилактики гриппа; вакцины для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae*.

Анализ сообщений о случаях ПВО при применении вакцин, не входящих в Национальный календарь профилактических прививок выявил положительную динамику количественных показателей мониторинга безопасности вакцин в России, и сохраняющуюся

отрицательную динамику качественных показателей – низкое качество документов по безопасности вакцин.

За 10 месяцев 2013 г. поступило 23 сообщения о случаях ПВО при применении антирабических препаратов. Акты расследования не были представлены по 3 случаям, предварительный диагноз: 1 - анафилактический шок, 2 - сывороточная болезнь. Из остальных 20 случаев: в 18 – сывороточная болезнь. Следует отметить, что 9 пациентам наряду с вакциной КОКАВ был введен антирабический гетерологичный иммуноглобулин (АРИГ), а в 12 случаях вакцина была введена в сочетании с противостолбнячной сывороткой; в 1 случае был введен только АРИГ. В 1 сообщении содержится информация об анафилактикоидной реакции, 1 случай - распространенная крапивница, зуд.

За тот же период времени поступило 21 сообщение о случаях ПВО при применении противостолбнячной сыворотки. В 2 случаях не представлены акты расследования, предварительный диагноз – сывороточная болезнь. В 15 случаях имела место сывороточная болезнь; в 2 случаях анафилактический шок; в 1 случае отек Квинке; в 1 случае абсцесс, развившийся в результате введения столбнячного анатоксина, который был введен одновременно с противостолбнячной сывороткой.

Также поступали сообщения о ПВО после применения вакцины против вируса папилломы человека, вакцины для профилактики бруцеллеза и вакцины для профилактики пневмококковых инфекций.

Анализ сообщений о случаях с летальным исходом в поствакцинальном периоде показал, что 5 сообщений содержали информацию о случаях с летальным исходом в поствакцинальном периоде после применения вакцин национального календаря профилактических прививок. Во всех случаях представленные данные не позволяют подтвердить связь с вакцинацией.

Каждый случай летального исхода в поствакцинальном периоде требует проведения дополнительного расследования, комиссионной экспертизы с привлечением специалистов соответствующего профиля.

Осложнения после применения вакцин Национального календаря профилактических прививок занимают доминирующее положение среди всех случаев ПВО. По-прежнему наибольшее количество осложнений регистрировалось после первичной вакцинации туберкулезными вакцинами (БЦЖ и БЦЖ-М). На втором месте, по количеству сообщений, находятся ПВО в виде абсцессов, требующих оперативного вмешательства (78 случаев), после применения сорбированных вакцин, содержащих коклюшный компонент производства ФГУП «НПО «Микроген». При этом в большинстве случаев результаты бактериологического анализа были отрицательными.

Продолжают регистрироваться аллергические формы осложнений (сывороточная болезнь, отек Квинке, анафилактические реакции и др.) после применения гетерологичных сывороточных препаратов (противостолбнячная сыворотка, антирабический иммуноглобулин из сыворотки крови лошади).

Из вакцин, не входящих в Национальный календарь профилактических прививок, необходимо отметить три сообщения о развитии НР при применении вакцины против папилломы человека, одно сообщение передано в международную базу данных VigiBase.

2.2 Динамика показателей общего количества поступающих спонтанных сообщений о НР на зарегистрированные ЛС.

В период с 1 января по 31 октября 2013 г. в федеральную базу данных мониторинга безопасности ЛС поступило 13485 сообщений о 12065 случаях

развития НР на ЛС, зарегистрированных на территории РФ.

В развитии 12065 случаев НР на ЛС подозревалось 12924 лекарственных препаратов (в ряде случаев НР развивались на фоне использования двух и более ЛС одновременно). В 4881 случае (40,5% от общего количества сообщений) сообщалось о развитии серьезных НР, из них 238 закончились развитием летального исхода, однако только 80 случаев (33,6%) имели высокую степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием летального исхода.

На протяжении нескольких лет (с 2009 года и по настоящее время) доля летальных исходов сохраняется на уровне 1,4-2,2% от числа всех зарегистрированных НР.

Наиболее часто (в 64,6%) случаи НР регистрировались у лиц женского пола (7795 случаев НР), доля мужчин составляла 31,3% (3782 случаев НР), в 4% сообщений (488 случаев НР) пол пациента не был указан.

Следует отметить ежегодное увеличение внимания к проблеме безопасности ЛС у беременных. В 2013 г. было зарегистрировано 626 случаев развития НР во время беременности и родов, в том числе 63 случая выявления врожденных пороков развития, которые в 12 случаях привели к ранней неонатальной смерти или потребовали проведения медицинского аборта.

Можно выделить две группы основных участников системы фармаконадзора, выявляющих и регистрирующих подавляющее большинство случаев НР на ЛС:

- сеть региональных центров мониторинга безопасности ЛС (РЦМБЛС), организованная на базе медицинских ВУЗов, медицинских лечебно-профилактических учреждений и в центрах контроля качества и сертификации ЛС;

- фармацевтические компании.

Несмотря на то, что начиная с 2012 г. растет доля сообщений репортируемых местными подразделениям

Росздравнадзора, в настоящее время эта доля не превышает 1% от общего числа сообщений.

При проведении анализа данных из спонтанных сообщений о НР на зарегистрированные ЛС в 2013 г. было установлено, что уровень репортирования сообщений из различных регионов России крайне неоднороден. Большинство сообщений было получено из г. Москва (1537 сообщений), далее следуют Алтайский край (640 сообщений) и Псковская область (609 сообщений). В 2013 г. практически не изменился перечень регионов России, откуда продолжает поступать минимальное количество информации (менее 15 сообщений с начала 2013 г.). Если же рассматривать относительный показатель – количество сообщений на 1 млн. населения в год, то среднее значение этого показателя для России составило 96 сообщений, что может указывать на то, что в 2013 г. Россия вплотную подошла к минимально рекомендуемому ВОЗ уровню репортирования (100 сообщений на 1 млн. населения в год). Максимальное относительное количество сообщений было получено из Псковской области (920 сообщений на 1 млн. населения), Астраханской области (448 сообщений на 1 млн. населения) и Амурской области (301 сообщение на 1 млн. населения). Для сравнения – аналогичный показатель для США составляет 720 сообщений (меньше, чем в Псковской области), для Австралии – 600, для Китая – 530, для Великобритании – 400.

Активность региональных центров колеблется в значительных пределах. Так, за 10 месяцев 2013 г. по 100 и более сообщений было направлено в федеральную базу данных НР на ЛС из 19 региональных центров. При этом 28 РЦМБЛС направили от 20 до 95 сообщений, а 29 РЦМБЛС отправили за указанный период менее 20 сообщений.

На протяжении последних 5 лет отмечается отрицательная динамика предоставляемых сообщений по степени достоверности причинно-следственной связи между применением ЛС и НР.

Так, если в 2009 и 2010 гг. была установлена высокая степень достоверности причинно-следственной связи («определенная», «вероятная» или «возможная») для 86,4% сообщений, то в 2011 г. из 9831 (по состоянию на 30 ноября 2011 г.) таких сообщений было всего 60,0%. Снижение количества сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи обусловлено в основном отсутствием уточнения данных представленных в первичном сообщении, низким уровнем заполнения бланка извещения.

Проведенный в 2013 г. анализ данных показал, что снижение количества сообщений с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи достигло 32,8% даже в отношении НР с летальным исходом.

Сотрудники НЦЭСМП отмечают, что снижение качества информации (ухудшение качества заполнения бланка извещения о НР на ЛС) происходит прежде всего за счет снижения качества сообщений от фармацевтических компаний.

Невозможно произвести оценку степени достоверности причинно-следственной связи при отсутствии данных о серии препарата, дозе и сроках применения ЛС, показаниях к применению и данных о сопутствующих заболеваниях и приеме других сопутствующих средств.

Отсутствие данных о серии препарата, а также дозах и сроках применения, отсутствие данных о наличии показаний к применению или возможных противопоказаний делают данную информацию неклассифицируемой и невозможной для выработки решений по принятию административных мер.

Оценить сообщения о неэффективности ЛС невозможно без надлежащим образом заполненных форм-извещений.

Полученные показатели указывают на то, что для России в целом остается нерешенной проблема низкого уровня репортирования, а имеющие место в отдельных областях «успехи» в



репортировании объясняются только наличием сохранившихся региональных Центров мониторинга безопасности лекарственных средств на местах.

С учетом того, что значительная часть (примерно половина) сообщений попрежнему поступает от зарубежных фармацевтических компаний на инновационные ЛС, показатели сообщаемости о НР отечественных ЛС, таким образом, еще ниже.

При проведении анализа данных из спонтанных сообщений о НР на зарегистрированные ЛС в 2013 г. выявлены основные недостатки документов и данных по безопасности ЛС, поступающих от держателей регистрационных удостоверений на лекарственные средства.

К таким недостаткам следует отнести:

- низкое качество значительного числа сообщений, в которых отсутствует информация о сопутствующих заболеваниях пациента, режиме терапии, исходе НР, результатах инструментальных и лабораторных исследований;

- в ряде сообщений отмечается неправильная оценка серьезности реакции

(следует руководствоваться определением серьезной нежелательной реакции Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»);

- отправители не всегда оценивают причинно-следственную связь (следует использовать алгоритм Наранжо);

- не направляются в базу данных извещения с дополнительной информацией, в том числе об исходе серьезных реакций.

Отдельные сообщения содержат персональные данные пациентов.

Для решения этих проблем необходимо прежде всего проводить обучение правильной подготовке сообщений всех субъектов обращения ЛС.

НЦЭСМП осуществляет такое обучение на семинарах, но на них, как правило не попадают слушатели из отдаленных регионов России.

На фоне увеличения общего числа спонтанных сообщений и отчетов особенно тревожно выглядит ситуация, сложившаяся в связи с установленными нами уменьшением числа спонтанных сообщений на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП).

### **Обобщение и оценка результатов исследований.**

В результате проведенных фармакоэпидемиологических исследований была установлена положительная динамика количественных показателей мониторинга безопасности лекарственных средств в России (за исключением показателей мониторинга безопасности вакцин) и отрицательная динамика качественных показателей.

К показателям положительной динамики количественных показателей мониторинга относятся увеличение количества сообщений о безопасности разрабатываемых лекарственных средствах из российских клинических центров в 50 раз по сравнению с 2012 г. и числа спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении

зарегистрированных лекарственных средств в федеральной базе данных.

К показателям отрицательной динамики качественных показателей относятся ухудшение качества информации в спонтанных сообщениях о НР на зарегистрированные ЛС – недостаточный объем информации, включение персональных данных, неправильная оценка серьезности НР и оценки причинно-следственной связи и др.

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 подготовить

### **Заключение и рекомендации**

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

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

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующий вывод.

Ежегодно в Российской Федерации примерно на 20% увеличивается количество спонтанных сообщений о случаях нежелательных реакций при применении зарегистрированных лекарственных средств, за исключением вакцин. Наблюдается ухудшение качества информации в спонтанных сообщениях о НР на зарегистрированные ЛС – недостаточный объем информации, включение персональных данных, неправильная оценка серьезности НР и оценки причинно-следственной связи.

научно обоснованные заключения в отношении безопасности разрабатываемых и зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения.

В ходе дальнейших исследований целесообразно продолжение проведения фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций при применении лекарственных средств с целью подготовки в 2014 г. аналитического обзора «Правила качественной практики фармаконадзора (GVP)» и разработки научных основ рационального применения лекарственных средств.

Для решения обозначенных проблем рекомендуется надлежащее информирование заинтересованных лиц о законодательных требованиях в этой области.

Так, например, после доведения информации о сравнительном количестве сообщений о случаях SUSAR из российских и зарубежных клинических центров, участвующих в одних и тех же КИ, до сведения заявителей на двух образовательных семинарах, проведенных НЦЭСМПм, количество сообщений о SUSAR из российских клинических центров в 2013 году увеличилось в 50 раз по сравнению с 2012 годом.

Также рекомендуется разработка и внедрение в практику воспроизводимых методов оценки информации о безопасности ЛС при проведении клинических исследований и при мониторинге безопасности зарегистрированных лекарственных средств.

## 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. Лепехин В.К., Романов Б.К., Снегирева И.И., Москва. – 2012 г.
- 6 Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А.В. Астахова, В.К. Лепехин. – 2-е изд., испр. и доп. - М.: «Эксмо», 2008. – 256 с. – (Профессиональная медицина).
- 7 В.К.Лепехин, Б.К.Романов, И.А.Торопова. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / Ведомости НЦЭСМП, 2012, №1. – с. 22-26.