

Мониторинг безопасности лекарственных средств — инструмент принятия решений в области обращения лекарственных средств. Опыт работы Регионального центра фармаконадзора

А. С. Колбин, А. Т. Бурбелло, К. А. Загородникова,
С. В. Бабак, А. А. Иванова

Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу,
Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ: В статье представлен опыт работы Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств. Указаны цели, задачи, основные направления работы. Подробно описана организационно-методическая работа и методология сбора данных о нежелательных побочных реакциях (НПР). Расшифрована структура сообщений с их анализом за двухлетний период. Авторы обсуждают основные проблемы региональных центров и предлагают пути их решения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, нежелательные побочные реакции.

Современные лекарственные средства должны соответствовать четырем основным критериям — быть качественными, эффективными, иметь удовлетворительные фармакоэкономические показатели и обладать высокой степенью безопасности. Безопасность лекарственных средств играет особую роль [1]. Согласно «золотому стандарту» фармаконадзора от Российской Федерации с населением 142 млн человек ежегодно должно поступать около 40 тыс. сообщений о нежелательных побочных реакциях (НПР) [2]. В 2007 г. поступило 192 сообщения, что в 200 раз меньше требуемых нормативов. При этом в РФ необходимость информирования о НПР подтверждена законодательно. Статья 41 (часть 1) Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 № 86-ФЗ (с изм. и доп.) предписывает субъектам обращения лекарственных средств сообщать «федеральному органу исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения, и его территориальным органам обо всех случаях побочных действий лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению». Той же статьей (часть 2) предусмотрена дисципли-

нарная, административная или уголовная ответственность в соответствии с законодательством РФ за несообщение или сокрытие сведений о выявленном побочном действии препарата для лиц, «которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности» [3].

На рис. 1 представлена схема функционирования международной системы мониторинга безопасности лекарственных средств.

В Санкт-Петербурге с конца 2008 г. функционирует Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС), опыт работы которого может быть интересен и другим территориям.

Согласно мнению руководителя фармаконадзора в России, эксперта Всемирной организации здравоохранения по оценке лекарственных средств, член-корреспондента РАМН В. К. Лепехина, РЦ МБЛС целесообразно открывать на базе университетских кафедр фармакологии и клинической фармакологии [1]. РЦ МБЛС по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу был открыт в конце октября 2008 г. на базе межвузовской лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Основной научной и методической базой для создания РЦ МБЛС послужили коллективы следующих подразделений:

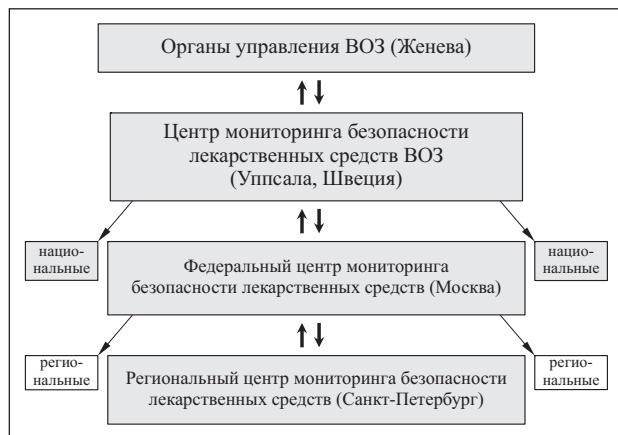


Рис. 1 | Международная система мониторинга безопасности лекарственных средств

- лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета;
- курса клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова;
- кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Сотрудники РЦ МБЛС прошли сертификационный курс «Фармаконадзор — принципы и практика», организованный Европейской ассоциацией клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (Стокгольм, 2008).

Основной **целью** РЦ МБЛС является обеспечение безопасности фармакотерапии путем мониторинга безопасности лекарственных средств на территории Северо-Западного федерального округа и Санкт-Петербурга.

Основные **задачи** центра:

- организация работы по мониторингу безопасности фармакотерапии;
- сбор, анализ, систематизация и верификация спонтанных сообщений и случаев терапевтической неэффективности лекарств;
- внедрение в медицинскую практику современных методов исследования безопасности лекарств;
- организация целевых исследований;
- проведение информационно-образовательной работы;
- подготовка предложений по обеспечению безопасности лекарственной терапии.

В настоящее время завершен первый этап работы РЦ МБЛС — подготовительный (сентябрь 2008 – май 2010 г.). Основными задачами этого периода были:

- позиционирование идеологии фармаконадзора в Санкт-Петербурге и Северо-Западном федеральном округе;

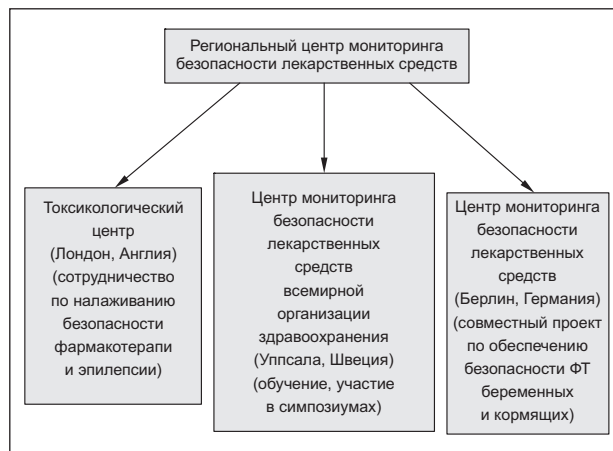


Рис. 2 | Международное сотрудничество Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу

- формирование административных отношений между РЦ МБЛС и внешними организациями;
- установление стойких информационных каналов между РЦ МБЛС, внешними организациями, врачами, провизорами;
- создание базы данных ответственных лиц по фармаконадзору в медицинских организациях.

За истекший срок от начала работы РЦ МБЛС установил договорные отношения со следующими организациями — Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Управлением Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, Северо-Западным центром по контролю качества лекарственных средств; Областным центром МБЛС, Обществом клинических фармакологов Санкт-Петербурга.

Одновременно РЦ МБЛС проводит работу по организации совместных научно-исследовательских работ с международными центрами МБЛС (рис. 2).

Необходимо отметить, что согласно рекомендациям ВОЗ от Санкт-Петербурга должно поступать около 1360 сообщений о НПР в год. До открытия РЦ МБЛС их не было совершенно, а за полгода с момента открытия было получено 62 сообщения (8 % от «стандарта»).

Рассмотрим основные направления работы РЦ МБЛС.

1. Организационно-методическая работа

Информационное письмо Росздравнадзора от 02.12.2008 г. № 01Н-752/08 требует «ввести учетную форму «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» в каждую историю болезни и в каждую амбулаторную карту, которая должна быть заполнена независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства» и «определить ответственных лиц и возложить на них кон-

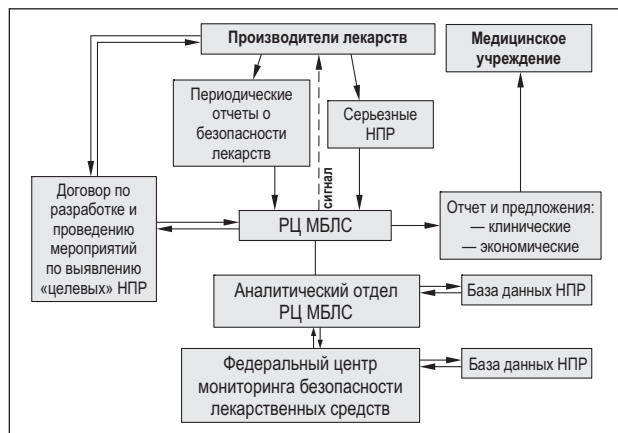


Рис. 3 | Механизм взаимоотношений между Региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу и производителями лекарственных средств

троль за мониторингом безопасности лекарственных средств в медицинских учреждениях». Для выполнения этого требования было выпущено распоряжение Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга от 24.02.2009 г. № 104-р, в соответствии с которым главным врачам государственных учреждений здравоохранения было поручено:

- организовать ведение и представление в РЦ МБЛС информации о НПР по форме «Извещение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств» (представление должно осуществляться до 1 числа каждого месяца);
- определить ответственных за мониторинг безопасности лекарственных средств;
- ввести учетную форму «Извещение о НПР» в каждую историю болезни и каждую амбулаторную

карту, которая должна быть заполнена независимо от наличия или отсутствия НПР.

РЦ МБЛС организован ежедневный новостной канал на веб-ресурсе лаборатории клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного университета (<http://labclinpharm.ru>); информационный канал (рассылка новостей, писем).

Создается база данных об ответственных за фармаконадзор лицах в медицинских организациях Санкт-Петербурга (в настоящее время в базе данных — 236 ответственных). Для заполнения формы-извещения о НПР в реальном времени предоставлен веб-ресурс (<http://labclinpharm.ru/npr.html>). Выпущены методические пособия по НПР (2 издания, 2008 и 2009 гг.). Проводятся встречи с представителями фармацевтических компаний на предмет уведомления РЦ МБЛС о выявленных в ходе постмаркетинговых исследований НПР (рис. 3).

Разработаны и проводятся семинары для ответственных за фармаконадзор в медицинских организациях Санкт-Петербурга, а также семинары для Ассоциации фармацевтов и провизоров, лекционные циклы по НПР. Проводится внедрение в медицинских организациях Санкт-Петербурга схемы работы РЦ МБЛС через ответственных по фармаконадзору (рис. 4).

Как видно из схемы на рис. 4, врачи не должны анализировать реакцию, которую они фиксируют у пациента. Врачам также нет необходимости выявлять причинно-следственную связь между реакцией, лекарством и НПР. Врачи должны только лишь создать «сигнал» в РЦ МБЛС. Работу по анализу проводят в аналитическом отделе РЦ МБЛС. Возможно, при высокой степени подготовки анализом могут заниматься и ответственные за фармаконадзор. При этом сообщение о НПР не должно быть расценено как ошибка врача.

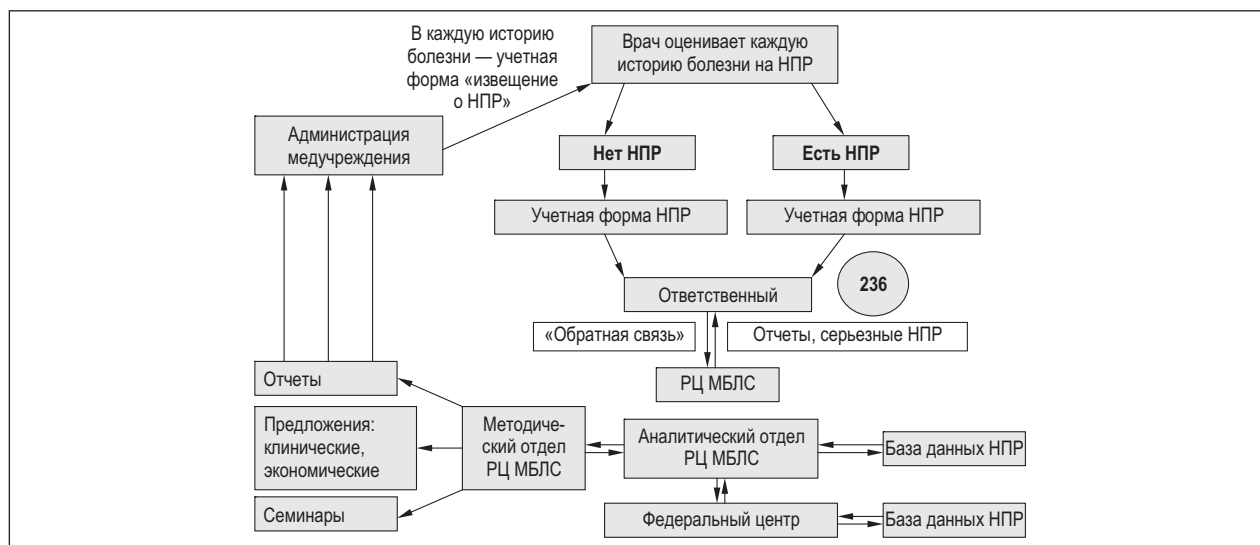


Рис. 4 | Схема работы РЦ МБЛС по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга

2. Работа по сбору и анализу информации по НПР

В базе данных НПР РЦ МБЛС в настоящее время содержится 200 сообщений о выявленных случаях НПР или неэффективности лекарственных средств. Информация поступает из поликлиник (18 % от общего числа сообщений) и стационаров (78 % от общего числа сообщений) Санкт-Петербурга, также регистрируются случаи НПР, выявленные в ходе частных консультаций (4 %). Помимо Санкт-Петербурга в центр начали поступать сообщения из регионов (Мурманск). Чаще всего о НПР сообщают врачи — клинические фармакологи (50 %), однако в последнее время количество сообщений от врачей других специальностей увеличилось и достигло 45 % всех сообщений. Остальные 5 % приходятся на сообщения, зарегистрированные сотрудниками РЦ МБЛС в ходе частных консультаций.

В структуре сообщений преобладают НПР на антимикробные лекарственные средства — на них приходится 31 % всех сообщений. Второе место по частоте занимают группы лекарственных средств для контрастирования, антикоагулянты, а также метаболические лекарственные средства — по 5 %. Особое внимание уделяется серьезным НПР, т.е. реакциям, повлекшим госпитализацию или ее удлинение, инвалидизацию или смерть пациента, а также развитие врожденных аномалий. Всего РЦ МБЛС зарегистрировано 32 серьезные реакции, причем 3 реакции привели к смерти пациентов — желудочно-кишечное кровотечение в ответ на прием варфарина, тяжелая токсикодермия после применения цефотаксима, острая сердечно-сосудистая недостаточность как реакция на введение контрастного вещества (омнипак). Также был зарегистрирован один случай тератогенного воздействия лекарственного средства — коагулопатия у ребенка, мать которого принимала во время беременности ципрофлоксацин. В целом наиболее часто к серьезным последствиям приводят реакции гиперчувствительности на введение контрастов и потенциально предотвратимые реакции на антикоагулянты вследствие их бесконтрольного амбулаторного приема.

Традиционно рекомендуется информировать о любом подозрении на связь применения лекарственного средства с наблюдаемой НПР, поэтому каждый зарегистрированный случай анализируется на предмет установления причинно-следственной связи как с использованием традиционных шкал, так и путем экспертной оценки. При необходимости дополнительно сотрудники РЦ МБЛС контактируют с врачами, зарегистрировавшими НПР.

Помимо спонтанных сообщений в РЦ МБЛС ежемесячно поступают отчеты от ответственных за фармаконадзор, где содержится общая информация

о количестве пролеченных больных и выявленных НПР.

3. Ежемесячные отчеты

На основе накопленной информации РЦ МБЛС формирует ежемесячные отчеты. Отчеты направляются в ФЦ МБЛС, в Управление Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, в Отдел лекарственного обеспечения Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, в Северо-Западный центр по контролю качества лекарственных средств, в Областной центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Ежемесячные отчеты находятся в прямом открытом доступе на сайте РЦ МБЛС.

Несмотря на значительный прогресс в организации работы РЦ МБЛС имеется ряд **проблем**.

Неоднозначна реакция ЛПУ на необходимость проводить мониторинг безопасности лекарственных средств. Об этом говорит и крайне малое количество отчетов. В подавляющем большинстве случаев ответственность за фармаконадзор взяли на себя заместители главного врача по лечебной работе, которые, с большой вероятностью, в связи с загруженностью не смогут уделять достаточное время этой работе. Доля клинических фармакологов, обладающих наибольшей подготовкой в области безопасности лекарственных средств, в структуре ответственных за фармаконадзор составляет всего 10 %. Такую же долю занимают ответственные, не имеющие врачебной квалификации, — заведующие аптекой, главные медсестры. В ряде ЛПУ ответственными за фармаконадзор являются начальник отдела закупок, провизор-технолог, а также кафедральные работники.

О неподготовленности к мониторингу безопасности лекарственных средств ярче всего говорит то, что по данным ЛПУ, отчитывающихся за фармаконадзор, следует, что лекарственные средства в Санкт-Петербурге не вызывают неблагоприятных побочных реакций. По данным отчетов за март – август 2009 г., в ЛПУ, отчитавшихся за фармаконадзор, было пролечено 260 019 пациентов, а НПР выявлены в 4 случаях.

РЦ МБЛС пытается решить проблему нехватки квалифицированных специалистов обучением клинических фармакологов ЛПУ на семинарах.

Другой проблемой является недостаточно налаженные пути коммуникации между ЛПУ и сотрудниками РЦ МБЛС. Меры, направленные на решение этой проблемы, активно предпринимаются в настоящее время и включают установление обратной связи с ЛПУ, сообщаемыми о НПР, информирование о деятельности РЦ МБЛС различными средствами информации, поощрение наиболее активных специалистов.

В планы центра входят *следующие мероприятия*:

1. Создание стойкого информационного потока (газета, журнал, Интернет-рассылка) о деятельности РЦ МБЛС.

2. Продолжение цикла семинаров для ответственных за фармаконадзор в ЛПУ, подведомственных Комитету по здравоохранению: «Информация о фармаконадзоре», «Обучение по выявлению и первичной регистрации НПР», «Методы статистической обработки зарегистрированных НПР», по окончании которых планируется выдача сертификатов.

3. Проведение семинара с клиническими фармакологами, ответственными за фармаконадзор в ЛПУ, посвященного подведению промежуточных итогов мониторинга безопасности лекарственных средств в ЛПУ, обсуждению возникших проблем и путей их решения.

4. Разработка способов поощрения медицинских организаций Санкт-Петербурга к участию в работе по регистрации НПР. В настоящее время предлагается использовать «Рейтинг медицинских учреждений, в которых вопросам безопасности фармакотерапии уделяют пристальное внимание». По итогам первого года работы будет вручена грамота от Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Управления Росздравнадзора по Санкт-Петербургу и Ленинградской области и ФЦ МБЛС. Рейтинг основывается не на том, в каком учреждении было меньше выявлено НПР, а откуда в РЦ МБЛС поступает больше сообщений.

5. Продолжение сбора информации по НПР. РЦ МБЛС работает в отношении налаживания целевых проектов в наиболее актуальных областях безопасности лекарственных средств. Инициирован проект при участии специалистов Москвы и Европейского тератологического общества (ENTIS) по мониторингу безопасности лекарственных средств у беременных и кормящих. Проект включает изучение структуры (фармакоэпидемиологии) применения лекарственных средств беременными и кормящими, выявление и регистрацию рисков, создание информационной службы, работающей по принципу «горячей линии» по профессиональной оценке случаев применения потенциально тератогенных/фетотоксичных лекарственных средств и консультированию женщин, принимавших, принимающих или собирающихся принимать такие лекарственные средства. Кроме того, планируется проект организации лаборатории фармакокинетического лекарственного мониторинга как средства выявления риска токсических эффектов лекарственных средств, а также случаев неэффективности лечения. В данном проекте поддержку оказывают специалисты из Англии и Швеции.

6. Одновременно с лабораторией фармакокинетического анализа планируется запустить лабораторию фармакогенетики для скрининга индивидуальных факторов риска токсических проявлений и неэффективности лекарственных средств (при поддержке эксперта в области фармакогенетики Леифа Бертилссона, Швеция).

Учитывая собственный опыт, для других регионов РФ, планирующих организовать у себя РЦ МБЛС, **рекомендуем** следующее.

- Важнейшим элементом организации РЦ МБЛС является обучение персонала в российских или международных центрах фармаконадзора (возможно на базе нашего РЦ МБЛС).

- Выделение на данную работу полноценных ставок с полной занятостью сотрудников (без совмещений настоящая работа не может быть в виде дополнительной нагрузки).

- Привлечение к работе сотрудников кафедр клинической фармакологии или при отсутствии их врачей клинических фармакологов.

- Разработка системы мотивации врачей, учитывая особенности регионов.

- Врачам нет необходимости анализировать реакцию, которую они фиксируют у пациента (нет необходимости выявлять причинно-следственную связь между реакцией и НПР), врачи должны только лишь создать «сигнал» в РЦ МБЛС. Работу по анализу НПР проводят в аналитическом отделе РЦ МБЛС. Возможно, при высокой степени подготовки, анализом могут заниматься и ответственные за фармаконадзор.

- С первых часов работы РЦ МБЛС убедить врачей, а в дальнейшем соблюдать позицию, что сообщение о НПР не будет расценено как ошибка врача, и врач не будет преследоваться со стороны проверяющих организаций.

- Активно обмениваться опытом с другими РЦ МБЛС, так как они являются основой в системе фармаконадзора в любой стране мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юргель Н. В. Росздравнадзор создаёт службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; № 1:3 – 4.
2. Лепяхин В. К., Ушакова Е. А., Астахова А. В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии. Безопасность лекарств и фармаконадзор 2008; № 1:5 – 11.
3. Федеральный закон «О лекарственных средствах» (с изменениями от 2 января 2000 г., 30 декабря 2001 г., 10 января, 30 июня 2003 г., 22 августа, 29 декабря 2004 г.).

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич

руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, проф., д-р мед. наук

Бурбелло Александра Тимофеевна

научный руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, проф., д-р мед. наук

Загородникова Ксения Александровна

руководитель научно-методического отдела Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, канд. мед. наук

Бабак Светлана Валерьевна

руководитель научно-аналитического отдела Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу, канд. мед. наук

Иванова Анна Александровна

аспирант кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, информационный отдел Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-Западному федеральному округу

Адрес для переписки:

199106 Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21 линия, д. 8А.
Телефон: +7 (921) 759-0449.
E-mail: alex.kolbin@mail.ru

POLITICS AND GOVERNANCE IN HEALTHCARE

Drug Provision

Safety monitoring of pharmaceuticals as a decision-making tool in drug circulation. Experience of a Regional center for pharmacovigilance

A. S. Kolbin, A. T. Burbello, K. A. Zagorodnikova, S. V. Babak, A. A. Ivanova

Operational back-ground of the Regional center for safety monitoring of pharmaceuticals is presented. The goals, objectives, and guidelines of the center activity are stated. The managerial and methodical work and methodology for collecting data on adverse drug reactions are described in detail. The structure of messages is deciphered and analyzed over a 2-year period. The authors discuss the main problems of regional centers for safety monitoring and offer the way forward.

Keywords: Regional centre for safety monitoring of pharmaceuticals, adverse drug reactions.