МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Европейское региональное бюро
КОПЕНГАГЕН

ЗАДАЧА 31

Обеспечение качества обслуживания

К 1990 г. все государства-члены должны создать эффективные механизмы, обеспечивающие качество обслуживания пациентов в рамках систем здравоохранения этих стран.

EUR/ICP/DSE 166
4785A
ОРИГИНАЛ: АНГЛИЙСКИЙ

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Отчет о симпозиуме ВОЗ

Киль
26-29 ноября 1990 г.

1991 г. ЕРБ/ЗДВ задача 31

Примечание

Настоящий отчет издан Европейским региональным бюро на английском, немецком, русском и французском языках, однако он может быть воспроизведен или переведен на любой другой язык при наличии надлежащего указания на источник.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение

Симпозиум ВОЗ по методам выявления и изучения нежелательных фармакологических эффектов состоялся в Киле (Германия) в период с 26 по 29 ноября 1990 г. Это совещание было организовано совместными усилиями Европейского регионального бюро ВОЗ и сотрудничающего центра ВОЗ по научным исследованиям в области здравоохранения (Киль) и при щедрой финансовой поддержке со стороны Федрального министерства по делам молодежи, семьи, женщин и здравоохранения. Проф. Fritz Beske был избран председателем, а проф. David Lawson вице-председателем симпозиума. Составителями отчета были избраны д-р Reindhardt Hanpft и д-р Win Castle.

На протяжении последнего десятилетия было проведено множество совещаний и семинаров, посвященных проблемам неблагоприятных реакций на лекарственные средства (НРЛС). В ходе этих совещаний было представлено множество методов, предложены на рассмотрение различные теории и подвергнуты анализу различные виды накопленного опыта. В силу необходимости методологические приемы в этой области являются экспериментальными по своему характеру и подвергаются постоянной модификации. Для людей, не являющихся экспертами по таким вопросам, могут возникнуть определенные трудности с определением того, какие знания считаются устоявшимися, какие методы все еще находятся в зачаточном состоянии и какие методы уже устарели.

Целью настоящего совещания было рассмотрение положения дел в этой области на начало 90-х годов. На нем были систематическим образом рассмотрены различные существующие методы; был проведен ретроспективный анализ опыта, накопленного в отношении неблагоприятных фармакологических эффектов в ряде отдельных терапевтических областей и рассмотрены потенциальные проблемы в наиболее активных и расширяющихся областях, а также был изучен прогресс, достигнутый в ряде отдельных стран в плане разработки удовлетворительных способов максимального обеспечения безопасности применения лекарственных средств, а также выяв-

ления и количественного определения степени риска, когда он является неизбежным.

Настоящий отчет о проведенном совещании рассматривается как руководство для многих профессиональных работников здравоохранения, соответствующих органов и корпораций, занимающихся соответствующей деятельностью. В частности, хочется надеяться, что этот обзор сложившегося на настоящий день положения дел будет полезным для лиц, интересующихся вопросами взаимозависимости между предоставлением безопасного медико-санитарного обслуживания и общей политикой в стране.

Системы сбора спонтанных сообщений о нежелательном действии лекарственных средств

Шаги к созданию систем сбора спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства, являющиеся почти уникальными в фармацевтической области, стали предприниматься в конце 60-х годов, и толчком к этому послужило настоящее бедствие, связанное с использованием талидомида. Таким образом, опыт в этой области в ряде стран накапливался практически в течение поколения и можно считать, что достоинства этого метода вполне подтвердились на практике. Это верно и применительно к наиболее вероятным проблемам в этой области. Из-за этих проблем созданные базы данных часто оказываются гораздо меньшими по объему, менее последовательными и менее качественными (с клинической точки зрения), чем хотелось бы видеть некоторым.

Структура

Роль врача

Опытный врач - особенно врач общей практики - является центральным элементом любой такой системы; развитие же и пределы возожностей такой системы всегда будут зависеть от степени мотивированности врачей применительно к поддержанию системы, а также от той значимос-

ти, которую они придают вопросам безопасности лекарственных средств в процессе медицинского образования и подготовки кадров как до, так и после получения соответствующего диплома. Врачи будут, по-видимому, сообщать соответствующие данные только в том случае, если они будут знать, что к их сообщениям относятся серьезно, что они подвергаются быстрой обработке квалифицированными и достаточно авторитетными лицами на началах конфиденциальности и соответствующего уведомления врачей о получении их сообщений, а также если запросы, относящиеся к дополнительной информации или проведению тех или иных тестов, направляются им без какой-либо задержки. Врачи, по всей вероятности, положительно отнесутся к соответствующим запросам, если они целесообразны и если используемые формы и другие процедуры (например компьютерная связь в обоих направлениях) являются простыми по своему характеру.

Следует постоянно подчеркивать, что уведомления в рамках системы сообщения информации относятся лишь к тем случаям, когда врач подозревает развитие неблагоприятных реакций. Попытки каким-либо образом обязать врача сообщать такую информацию представляются бесплодными, поскольку наиболее важный вклад в такую систему состоит из самых ранних подозрений, формирующихся у врача, ведущего тех или иных больных. Также неприемлемым оказался и принцип оплаты врачей, сообщающих такие данные.

Принцип конфиденциальности

Основополагающим в этой связи является принцип конфиденциальности; доверие врача в отношении извещаемого им центра должно быть таким, чтобы с его стороны не было ни малейшего колебания относительно абсолютно полного изложения всех фактов и подозрений. Врач должен знать, что никакая другая сторона не будет информирована о личности пациента без согласия соответствующих сторон и что эта информация никогда не будет использована как основание для дисциплинарных или любых других мер, направленных против врача, сообщившего эти данные. В силу нео-

бходимости доверие к такой системе формируется медленно и только в тех случаях, когда она этого заслуживает. Следует отметить, что при проведении работы, направленной на установление новых систем и регламентирующих положений, об этом важном моменте иногда забывают.

Несмотря на то, что для предупреждения возможности повторной регистрации одного и того же клинического случая, а также для идентифицирования групп риска может возникнуть необходимость в определенного вида идентифицирующих параметрах и определенных данных личного характера, ни в коем случае не следует ставить под угрозу тесный контакт, сложившийся между врачем и пациентом. В тех случаях, когда медицинские работники соответствующей фармацевтической фирмы нуждаются в дополнительной информации от практического врача, целесообразным подходом может быть их обращение к нему через соответствующие контролирующие учреждения; обратный порядок обращения также может иметь место. Принципы конфиденциальности применительно к отдельным больным несомненно не должны (да в этом и нет необходимости) означать, что возникающие фармакологические проблемы утаиваются от медиков или всего общества в целом.

Роль контролирующего центра

В некоторых случаях врач будет нуждаться в той или иной информации или консультативной помощи по поводу неблагоприятной фармакологической реакции, о которой он или она сообщили. Центр, занимающийся соответствующим мониторингом этой проблемы, должен быть в состоянии предоставить им соответствующую информацию (например резюме справочной литературы или краткую сводку по ранее поступившим аналогичным отчетам), а также дать ей соответствующую интерпретацию. Возможности центра сделать что-то большее будут во многом зависеть от его характера. Те осуществляющие мониторинг центры, которые являются также и правительственными учреждениями, могут оказаться не в состоянии взять на себя ответственность за консультирование врача относительно существования тех или иных действий,

например применительно к лечению данной неблагоприятной реакции или в отношении принятия решения о продолжении или отмене данного вида терапии. Имеющие большую независимость учреждения могут чувствовать большую соободу в отношении оказания помощи врачу, но в таких вопросах более полезным консультантом может быть клинический фармаколог. При этом приходится с сожалением констатировать, что во многих странах развитие клинической фармакологии проходило медленными темпами.

Системы и центры мониторинга функционируют в рамках определенных ограничений как финанасового, так и организационного характера. Работникам, занимающимся мониторингом центра, следует придать достаточный статус и выделить в их распоряжение такие финансовые средства, которые позволяли бы им выполнять свою работу на удовлетворительном уровне. Они должны, например, располагать возможностью пользоваться услугами консультативного совета, а также экспертов, имеющих отношение к этому центра, а по отдельным вопросам они должны располагать средствами для консультирования специалистов, для приглашения сообщивших соответствующую информацию врачей на консультации, а также для привлечения, в случае необходимости, работников фармацевтической промышленности. В тех случаях, когда возникают проблемы с финансированием, может быть целесообразно подсчитать связанные с неблагоприятными фармакологическими реакциями общие затраты для общества и произвести оценку степени (вероятно, существенной), в которой их можно было бы снизить при наличии надлежащей системы мониторинга и информирования. Ввиду несомненно благоприятного соотношения между затратами, с одной стороны, и потенциальной пользой и преимуществами хорошего мониторинга, с другой, естественно предположить, что расходы на создание и функционирование системы мониторинга неблагоприятных фармакологических реакций могут быть разделены, например, между налогоплательщиками, системой медицинского страхования и фармацевтической промышленностью.

Роль фармацевтической промышленности

Роль фармацевтической промышленности в этой области может стать действительно плодотворной лишь при развитии в рамках фармацевтических фирм независимых медицинских подразделений, которые занимаются мониторингом неблагоприятных реакций на лекарственные средства, и не побуждаются материальными соображениями или принуждением. В этом направлении в работе особенно крупных фармацевтических фирм прослеживается положительная тенденция. Повышение внимания к механизмам различных неблагоприятных реакций на лекарственные средства (особенно со стороны фармацевтических фирм) может содействовать прогнозированию и выявлению других неблагоприятных реакций на более ранних этапах.

Роль Всемирной организации здравоохранения

Международная программа ВОЗ по мониторингу лекарственных средств была учреждена в 1968 г. как экспериментальный проект, в ходе которого осуществлялись сбор и обработка сообщений о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства. Центр мониторинга лекарственных средств был учрежден в Женеве в 1971 г., а в 1978 г. он был переведен в сотрудничающий центр в Упсале (Швеция). В настоящее время его база данных включает около 800 000 отчетов о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства.

На протяжении 22 лет в рамках этой программы в экспериментальном порядке использовались многие методы для определения ограничений, в пределах которых данные, собранные национальными центрами мониторинга, могут быть использованы в их совокупности. Тот факт, что стандарты и полнота сообщений различались между странами (а в динамике даже в рамках одной и той же страны), бесспорно свидетельствует о невозможности трактовать эти данные так, как если бы база данных была полностью однородной. Ее ценность заключается в том, что она служит как бы ранней сигнальной системой и позволяет определить, нужно ли рассматривать те или иные необычные явления как случайные

или же они нуждаются в дальнейшем наблюдении и изучении (аналогичные факты должны, по-видимому, существовать и в других звеньях системы).

Два недавних события - назначение старшего медицинского директора и принятие решения открыть систему для более широкого круга пользователей - вселяют новую надежду: по-видимому, пришло время, когда можно рассчитывать на быстрое дальнейшее развитие качества и полезности этой системы (и степени ее действительного использования). Среди оставшихся проблем следует назвать прежде всего различия в качестве данных, поступающих от государств - членов, и ограниченные кадровые возможности во многих из этих национальных центров и в сотрудничающем центре в г. Упсала.

Вполне очевидно, что основной ролью центра ВОЗ является его функционирование в качестве базы данных, центра, распространяющего эти данные, а также ресурса для разработки более совершенных методов использования информации о неблагоприятных реакциях на лекарственные средства. Вопросы интерпретации поступающих сигналов и принятия соответствующих мер остаются, естественно, в сфере компетенции регламентирующих органов и фармацевтической промышленности.

Тот факт, что в настоящее время система ВОЗ становится все более открытой для более широкого круга пользователей, положительно оценивается работниками фармацевтической промышленности. Представители фармацевтической промышленности уже в течение длительного времени придерживаются того мнения, что вместо необходимости предоставлять в каждый национальный регламентирующий орган "зарубежные" отчеты о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарственные средства было бы лучше предоставлять такие сообщения в стандартизированной форме в одну централизованную базу данных. Именно с учетом вышесказанного СИОМС[a] предпринял соответствующую инициативу, которая

[a] Совет международных организаций медицинских наук.

оказалась весьма успешной. Однако, чтобы база данных ВОЗ могла играть эту роль, необходимо изыскать соответствующие стимулы и помощь. Выражалась надежда, что с помощью электронной почты можно будет осуществлять обмен данными в обоих направлениях между фармацевтическими фирмами и центральной базой данных, но соответствующая информация должна также поступать от ВОЗ и в надлежащие национальные регламентирующие органы без каких-либо задержек. Выполнение этого требования позволит удовлетворить все юридические условия, а также сэкономить огромный объем инвестиций и работы. Это позволит также снять с повестки дня вопрос об учреждении еще одного международного центра.

В настоящее время имеются все основания для того, чтобы центр ВОЗ развивался как можно быстрее и эффективнее не только с целью повышения своей роли и значимости, но и для того, чтобы укрепить свое место в качестве хранилища национальных данных по мониторингу лекарственных средств, для улучшения качества собираемой информации, а также для активного продолжения экпериментов по ее использованию.

Центр ВОЗ может с пользой для себя воспользоваться опытом всех учреждений и лиц, сотрудничающих с ним, а в более широко представленную консультативную группу можно включить экспертов фармацевтической промышленности, занимающихся мониторингом неблагоприятных реакций на лекарственные средства. Для того чтобы центр смог выполнить все эти функции, он будет нуждаться в дополнительных ресурсах, и участники совещания выразили надежду, что ВОЗ будет оказывать первоочередное внимание вопросам изыскания внебюджетных фондов. По мере расширения круга пользователей могут возникнуть новые возможности в плане нахождения финансирующих учреждений и организаций.

Методы

Характер необходимых данных

Основной задачей систем сбора спонтанных сообщений является ускорение процесса распознавания совершенно нео-

жиданных реакций на лекарственные средства. При этом важно выявлять не только взаимосвязь между приемом лекарственного средства и отдельными признаками и симптомами, но также выявлять комплексы тех или иных симптомов, связанных с применением лекарственного средства и наблюдающихся одновременно или в определенной последовательности. Это, как правило, будут группы известных симптомов, наблюдаемых, однако, в необычных условиях. Такие вновь появляющиеся "синдромы" или их комплексы должны подвергаться экспертной оценке клиницистов, с тем чтобы выявить возможные группы неблагоприятных реакций с общей этиологией. Может также возникнуть необходимость проанализировать взаимосвязь между теми или иными симптомо-комплексами и определенной дозировкой или схемой применения лекарственных средств. Предварительный ручной скрининг, добросовестно проводимый клиницистами применительно ко всем неблагоприятным реакциям, отмеченным у того или иного пациента, может позволить выявить полезную информацию, указывающую на существование возможных симптомо-комплексов, которые затем могут быть подвергнуты методическому анализу в рамках крупных баз данных. Для распознания возможных новых синдромов особенно важно располагать материально-техническими возможностями для дальнейшего наблюдения за ними.

Анализ причинно-следственных зависимостей

При выявлении зависимости между развитием тех или иных симптомов и применением лекарственных средств, несомненно большое значение имеет какая-то определенная группа элементов. Опытным исследователям свойственно инстинктивно применять большую часть этих критериев, но может оказаться целесообразным составить контрольные списки таких критериев независимо от того, используются ли они в такой более сложной форме, а именно как алгоритмы.

Существует множество различных типов основанных на использовании вышеуказанных факторов алгоритмов, которые можно применить для анализа взаимосвязей между применением лекарственного средства и теми или иными симптомами. Некоторые из них являются сложными по своему характеру, а

ряд алгоритмов (например алгоритмы Барди и Адриана) основаны на математических принципах.

В ряде случаев использование алгоритмов приносит несомненную пользу, но при рутинном их использовании приходится затрачивать слишком много усилий. Кроме того, сами формулировки, в которых выражаются их результаты, допускают различного рода интерпретацию. Поэтому по-прежнему чрезвычайно важным моментом остается хороший анализ каждого отдельного сообщения группой опытных клиницистов.

Другие методы обследований

Общие принципы

Использование дополнительных методов

Даже при наличии системы сбора спонтанных сообщений по-прежнему сохраняется необходимость в дополнительных методах мониторинга за неблагоприятными реакциями на лекарственные средства. Научные исследования, проводимые до и после поступления лекарственного средства в продажу, бесспорно дополняют друг друга. То же самое можно сказать и о системах сбора спонтанных сообщений и о конкретных проспективных исследованиях.

Имеются все основания для создания высококачественных автоматизированных многоцелевых баз данных в Европе, которые позволят подготовить базу для проведения в дальнейшем основанных на методах наблюдения исследований по безопасности лекарственных средств. Необходимой для этого предпосылкой является стандартизация процесса обработки текстовых данных. Ввиду увеличивающейся степени компьютеризации медико-санитарного обеспечения в различных странах такая интеграция ресурсов должна быть практически осуществимой, что повысит эффективность использования имеющихся средств в сравнении с практикой последовательного вложения ресурсов в отдельные исследования или системы.

Исследования в различных группах населения

Имеется ряд примеров, когда большая часть исследований лекарственного средства до его поступления в продажу проводилась в географических районах, в которых многие параметры, характеризующие население, в значительной степени отличались от соответствующих параметров в других частях мира. Несмотря на то, что наблюдается тенденция признавать (с точки зрения регламентирования лекарственных средств) клинические данные, полученные в других частях земного шара, по-прежнему сохранится необходимость четкого ответа на вопрос о том, не будут ли различные группы населения по-разному реагировать на то или иное лекарственное средство. Этот вопрос ставит новые задачи перед работниками, занимающимися изучением характера использования лекарственных средств после их поступления в продажу.

Соображения, относящиеся к экономической целесообразности

Более амбициозные подходы к изучению неблагоприятных реакций на лекарственные средства могут потребовать очень крупных инвестиций. В тех случаях, когда эта работа необходима в интересах безопасности населения, соответствующие затраты могут привести к повышению стоимости медико-санитарного обслуживания.

Изменения дозировки

Несомненным является факт, что существенное изменение дозировок лекарственного средства после поступления его в продажу может свести на нет результаты ранее проведенной работы, по крайней мере в том, что касается неблагоприятных реакций типа А. В некоторых случаях эту проблему нельзя избежать, но там, где такие изменения привнесены в дозировку или схему применения лекарственного средства, по-видимому целесообразно провести конкретные дополнительные исследования для выявления возможных реакций.

Изучение неблагоприятных реакций на лекарственные средства (НРЛС) в контролируемых клинических испытаниях

Контролируемые клинические испытания хорошо подходят для проверки гипотез, касающихся как желательных, так и возможных нежелательных эффектов фармацевтического средства. При проведении такого исследования важно обеспечить регистрацию всех неблагоприятных реакций, а вопрос об их причинной зависимости от лечения будет рассматриваться лишь на стадии проведения анализа результатов. Также важно постоянно учитывать возможность развития совершенно неожиданных неблагоприятных реакций, а не только тех, которые можно ожидать и которые перечислены в протоколе. О серьезных подозреваемых реакциях, отмеченных в ходе проведения испытаний на стадии, предшествующей поступлению лекарственного средства в продажу, следует безотлагательно сообщать в соответствующие руководящие органы или этическому или другому контролирующему комитету. Формальный статистический анализ следует проводить для определения того, наблюдались ли отмеченные неблагоприятные реакции значительно чаще в основной группе по сравнению с контрольной.

К недостатками контролируемых клинических испытаний до поступления лекарственного средства в продажу с точки зрения выявления и количественной оценки неблагоприятных фармакологических реакций относятся:

- ограниченные в силу необходимости масштабы и продолжительность даже самых крупных исследований в сравнении с масштабами применения данного лекарственного средства после его поступления в продажу;

- тот факт, что после поступления в продажу лекарственное средство может быть использовано больными из различных, ранее невыявленных групп риска, не представленных в выборках, включенных в контрольные исследования; и

- тот факт, что сопутствующее применение других лекарственных средств и, следовательно, взаимодействие между различными лекарственными средствами, по-видимому, наблюдаются реже в ходе проведения контрольных исследований по сравнению с обычными условиями.

Шансы выявления неблагоприятных реакций можно повысить, если:

- при анализе будут тщательно изучаться причины, побудившие пациентов выйти из исследования, и причины смерти, которые можно объснить серьезными или плохо переносимыми неблагоприятными реакциями;

- прежде чем прийти к выводу о том, что те или иные неблагоприятные реакции являются случайными, будут предприняты усилия для выявления зависимости между этими реакциями, с одной стороны, и индивидуальными особенностями пациентов, наблюдаемыми симптомами и данными исследований на животных, а также другими параллельно применяемыми лекарственными средствами, с другой;

- используемый препарат и процесс его изготовления будет соответствовать аналогичным параметрам лекарственного средства, которое поступит в продажу;

- фармакология (включая иммунологию, динамику и кинетику лекарственного средства) будет тщательно рассмотрена до начала проведения исследования, с тем чтобы можно было составить наиболее полный список ожидаемых эффектов.

Изучение НРЛС в когортных исследованиях и исследованиях типа "случай-контроль"

Когортные исследования

Исследования этого типа позволяют изучить как результаты применения лекарственных средств во всей их полноте, так и особенности действия редко используемых препа-

ратов: для этих исследований характерно то, что их проведение позволяет получить достаточно объективную информацию о таком действии уже на первых стадиях работы, хотя необходимость дифференцировать её от окончательных данных не снимается и требует принятия соответствующих мер. Важно получить достаточно полные подробности о каждом параметре. Проведение долгосрочных исследований связано с большими расходами и используемые в них методы часто носят противоречивый характер. В этой области стоят также проблемы, связанные с поддержанием целостности когорты и опасностью привнесения в исследования рекламных элементов, вопросы ревизии данных, а также проблемы обеспечения конфиденциальности данных о больных. Вместе с тем многие из таких исследований выдержали испытание временем. Наличие ранее набранной когорты может оказаться особенно полезным в кризисных ситуациях, когда безопасность того или иного лекарственного средства ставится под сомнение на основании данных, получаемых, например, в результате анализа спонтанных сообщений. Когортные исследования, начатые вскоре после поступления лекарственного средства в продажу, имеют особую ценность с точки зрения изучения безопасности их применения в ранее неизученных ситуациях, например в случае их приема беременными женщинами или людьми старшего возраста.

Исследования типа "случай-контроль"

Выводы таких исследований чаще всего подвергаются сомнению в связи с трудностями, связанными с выбором подходящих контрольных групп. Собственно говоря, исследования типа "случай-контроль" могут быть высоко эффективными при проверке гипотезы. Можно подвергнуть сомнению даже саму необходимость использования контрольной группы. Поскольку большинство уже имевших место крупных несчастий, связанных с применением лекарственных средств, были обусловлены редкими серьезными неблагоприятными реакциями, поражающими кожные покровы, неврологические и гематологические системы, почки и печень, представляется целесообразным рассмотреть вопрос об использовании сетей или регистров заболеваний, в которых особый упор будет сделан именно на этих аспектах.

Контролируемый выпуск лекарственных средств в продажу

Мысль о том, что в ряде случаев целесообразно разрешить продажу того или иного лекарственного средства при выполнении определенных условий вместо его безоговорочного принятия или столь же категорического отказа от него, представляется логичной, и уже сейчас воспринимается многими как правильная. Наиболее важным условием, по-видимому, будет проведение определенной дополнительной работы для выявления факторов риска и безопасности, связанных с применением лекарственного средства.

Из ряда разработанных подходов наиболее успешным представляется обязательный мониторинг неблагоприятных фармакологических реакций у различных категорий пациентов (и в некоторых случаях у всех пациентов, которым назначили новые лекарственные средства) до их поступления в продажу; возможности проведения этой работы возрастают в связи со все большей компьютеризацией как самой медицинской практики, так и процесса ведения медицинских карт. В настоящее время становится возможным скоординированный мониторинг использования лекарственных средств в нескольких или во всех странах Европейского сообщества, что особенно значимо с учетом новых мер, которые могут обеспечить практически одновременное одобрение тех или иных лекарственных средств в ряде государств-членов. Такая форма поступления лекарственных средств в продажу будет, вероятно, более полезной в случаях, когда предполагается, что данное лекарственное средство будет применяться в течение длительного времени большим контингентом населения.

Хотя соответствующая регистрация лекарственного средства может в течение определенного времени рассматриваться лишь как "предварительная", требование к выпуску данного лекарственного средства в продажу при выполнении установленных условий не следует рассматривать (ни врачу, ни пациенту) как свидетельство того, что назначение данного лекарственного средства связано с каким-либо особым риском. В то же время пациенту следует сообщить о том факте, что его лечение будет частью такого дополнительного исследования.

Представляется логичным, чтобы фирма, разработавшая то или иное лекарственное средство, осуществляла координацию вышеуказанной работы, но частично она может быть доверена и независимым консультирующим фирмам. Таким фирмам будет рекомендовано учредить независимые органы консультантов, которые бы поддерживали их работу и обеспечивали надлежащую обработку данных личного и конфиденциального характера.

Продолжительность и масштабы такого специального мониторинга будут в силу необходимости различаться в зависимости от характера лекарственного средства и способа его применения. Было высказано предположение, что для этого необходима когорта пациентов в размере не менее 10 000 человек. Для того чтобы набрать такое количество пациентов, может потребоваться значительный период времени (год или более для некоторых видов лекарственных средств), однако даже в группе такого размера пациенты могут оказаться нетипичными для группы больных, которые будут нуждаться в новом лекарственном средстве и будут его использовать в длительной перспективе. Может также возникнуть необходимость в удлинении периода динамического наблюдения за этими пациентами с тем, чтобы выявить отдаленные эффекты, например развитие рака, особенно в тех ситуациях, когда нет возможности выделить когорту, мониторинг за которой можно будет осуществлять в течение длительного периода времени путем использования автоматизированных многоцелевых баз данных. Получаемые в ходе таких исследований данные всегда должны представляться в печатном виде.

Пациенты, которым назначаются новые лекарственные средства, относящиеся к уже существующему классу соединений, будут, как правило, людьми с анамнезом плохой переносимости лекарственных средств. Поэтому они могут представлять собой группу людей, особенно предрасположенных к развитию неблагоприятных реакций, и в связи с этим на ранних стадиях мониторинг может дать чрезмерно отрицательную картину в отношении безопасности нового лекарственного средства.

Хотя тот факт, что врач, проводящий клиническое испытание для фармацевтической фирмы, получает соответствующее возмещение за затраченное время и другие расходы, является нормальной практикой, вопрос об оплате участия в работе, связанной с выпуском лекарственных средств в продажу на определенных условиях, является спорным. Поскольку целью этой работы является получение нейтральных объективных сообщений, важно, чтобы вопрос финансирования не оказывал какого-либо влияния на ее характер. Представляется, что в тех местах (что характерно для большинства стран), где общество надлежащим образом оплачивает работу врачей, связанную с уходом за больными и их лечением, участие медиков в процессе мониторинга можно рассматривать как нормальный компонент работы, связанной с медицинским обслуживанием, и нет каких-либо серьезных оснований для специального их вознаграждения. И, конечно же, им не следует выплачивать большие суммы, так как это может повлиять на отношение врача к этому лекарственному средству или на то, какие лекарственные средства он выписывает; в некоторых же случаях оправданным может быть небольшая компенсация за понесенные расходы.

Очень полезным оказалось руководство по мониторингу использования лекарственных средств после их поступления в продажу (МЛСПП), которое было опубликовано в Соединенном Королевстве. В настоящее время ведется работа по обновлению этого руководства. Аналогичный документ может быть принят и в других странах, с учетом, конечно же, их особенностей в плане организации медицинского обслуживания.

Взаимосвязь между банками зарегистрированных данных

Используемые в сочетании с другими методами системы связи между банками зарегистрированных данных являются полезным компонентом системы мониторинга за неблагоприятными реакциями на лекарственные средства. Благодаря использованию таких систем можно выявить новые полезные эффекты лекарственных средств, а также неблагоприятные на

них реакции, что позволит определить, в каких ситуациях использование данного лекарственного средства будет наиболее эффективным.

В тех случаях, когда медицинские данные предполагается использовать в системах, объединяющих различные банки медицинских данных, последние должны соответствовать определенным стандартам. Они должны предоставлять возможности не только проверять правильность тех или иных гипотез, но и вырабатывать соответствующие гипотезы, а для этого необходимо регистрировать скорее "события", нежели "реакции". В их рамках необходимо регистрировать данные, характеризующие как характер, так и динамику предоставляемого медицинского обслуживания (название назначаемых лекарственных средств, дозировка, режим применения). Соответствующие данные должны регистрироваться в теченеие достаточно длительного времени, а не только отражать те или иные корреляции в какой-то период времени; собственно говоря, первоначальный опыт использования систем, объединяющих различные банки медицинских данных, свидетельствует о необходимости сбора информации на протяжении длительного периода времени. Используемое лекарственное средство должно быть точно охарактеризовано, так как большое значение могут иметь подробности, связанные с его фармацевтическим составом и способом изготовления. Поставленный диагноз следует указывать в соответствии с согласованной системой кодирования.

Неблагоприятные реакции (независимо от того, считаются ли они обусловленными приемом лекарственных средств или нет) также должны кодироваться в соответствии с определенной классификацией; с этой целью можно использовать МКБ-9 (Международная классификация болезней). Придерживаясь принципов последовательности, представляется более предпочтительным использовать одну и ту же систему кодирования как для диагнозов, так и для реакций на лекарственные средства, а не классифицировать последние в соответствии с теми или иными классификациями неблагоприятных реакций, имеющимися в данной стране.

В этой области, равно как и в других областях изучения неблагоприятных реакций на лекарственные средства, следует соблюдать принципы соблюдения конфиденциальности в отношении личности и историй болезней пациентов. Это, однако, не мешает использовать те или иные детали из отдельных медицинских карт при условии правильного выбора тех или иных идентифицирующих критериев.

Данные об использовании лекарственных средств, являющиеся достаточно подробными в отношении численности и особенностей тех или иных групп населения, принимающих какое-то конкретное лекарственное средство, должны быть дополнены, по мере возможности, фармакологической информацией из других источников. Потребностью в данных о характере использования лекарственных средств на национальном уровне можно воспользоваться для создания национальных систем банков информации о безопасности лекарственных средств. Возможно, что эти взаимосвязанные базы данных необходимо будет использовать с определенной степенью осторожности. С другой стороны, разбивка населения на очень большое число подгрупп может быть сопряжена с необходимостью приложить гораздо больше усилий, чем это оправдано получаемыми результатами.

Проведение исследований, основанных на методах наблюдения, в одном центре

Крупная больница, обеспечивающая предоставление всех видов медико-санитарной помощи в данной области и имеющая надежные данные с мест о характере использования лекарственных средств, в состоянии выявить чрезмерно высокую частоту развития какого-либо патологического состояния у пациентов, принимающих то или иное лекарственное средство, проводя при этом сравнение с другими аналогичными пациентами или с населением в целом. Наблюдения, собранные таким образом, могут успешно дополнить другие виды научных исследований, посвященных изучению частоты неблагоприятных реакций на лекарственные средства.

Стратегия работы в этом направлении будет включать:

- систематический обзор ряда выбранных диагнозов с применением четких клинических критериев;

- использование структурно оформленного вопросника;

- применение алгоритма причинно-следственных зависимостей;

- сопоставление числа случаев той или иной неблагоприятной реакции с цифрами о продаже данного лекарственного средства с учетом географических и временных параметров.

К достоинствам такого подхода относятся: устранение потенциальных систематических ошибок при извещении о неблагоприятных реакциях, которые имеют место в системах сбора спонтанных сообщений, возможность применения последовательных клинических критериев для отбора пациентов в изучаемую группу и наличие достоверной информации об изменениях в динамике регистрируемых отрицательных реакций. Естественно, что если исследование не основано на изучении населения, то при его проведении нельзя будет получить данные об абсолютной величине риска или проверить правильность поставленной гипотезы, так как в данном случае можно будет получить лишь список изучаемых лекарственных средств, составленный в порядке частоты выявления связанных с их приемом неблагоприятных реакций. Кроме того, полученные данные могут быть ошибочными, если характер распространения данной болезни и/или использование данного лекарственного средства является очень неоднородным.

Для этого и некоторых других видов количественных исследований большую ценность представляют достоверные данные о характере использования лекарственных средств. Данные, получаемые от органов и учреждений здравоохранения, можно с пользой дополнить данными, собранными учреждениями, занимающимися изучением рынка, и следует с сожа-

лением констатировать, что последние, как правило, не распространяются лишь среди работников фармацевтической промышленности.

Точки консенсуса

1. Целью совершенствования системы мониторинга неблагоприятных реакций является ускоренное выявление серьезных неблагоприятных реакций и условий, в которых они происходят, с тем чтобы в максимально возможной степени снизить число пациентов, у которых может развиться эта патология. По-видимому, не существует каких-либо абсолютно совершенных систем, и некоторые серьезные побочные реакции всегда будут обнаруживаться гораздо позже, чем нам этого хотелось бы.

2. При выявлении редко встречающихся реакций на лекарственные средства следует основываться на данных систем сбора спонтанных сообщений, усиленных благодаря созданию регистров болезни, разработанных таким образом, чтобы регистрировать данные о системах органов-мишеней, обычно поражаемых в случаях фармакологической токсичности. Во всех возможных случаях следует детально обследовать отдельных больных, которые были зарегистрированы в рамках этих систем.

3. Для выявления более часто встречающихся неблагоприятных реакций на лекарственные средства необходимо как можно быстрее изыскать новые ресурсы. Лучше всего было бы создать ряд дополнительных многоцелевых баз данных. Эту работу следует провести до 1993 г., когда будет завершено создание "единого рынка" Европейского сообщества. Многоцелевая база данных будет включать:

а) возможности для изучения характера применения лекарственных средств в условиях общей практики, при беременности, в начале жизни и в старости, а также в динамике их использования отдельными лицами в течение продолжительного периода времени;

б) возможности для систематической регистрации всех случаев госпитализации (в том числе диагноза при выписке), всех случаев смерти (классифицированных в соответствии с местными процедурами удостоверения случаев смерти), а также любых угрожающих жизни состояний, не включенных в указанные определения;

в) возможности для оценки основных записей в медицинских картах с целью их удостоверения и выделения соответствующих данных;

г) возможности для регистрации анонимной информации об отдельных пациентах при обработке данных.

Эти многоцелевые базы данных должны обеспечить эффективную систему взаимосвязи между различными банками медицинских данных; в частности, они должны предоставить возможность для проведения сбалансированной оценки числителя путем обеспечения того, чтобы во всех возможных случаях пользователи располагали информацией о знаменателе и соответствующими демографическими данными.

3. Программа мониторинга неблагоприятных реакций, разрабатываемая Всемирной организацией здравоохранения в г. Упсала, достигла в своем развитии этапа, на котором она обладает огромным потенциалом в плане внесения соответствующего вклада в знания в этой области. В настоящее время крайне важно обеспечить ее дальнейшее развитие с помощью внебюджетного финансирования вместо того, чтобы заниматься учреждением других аналогичных систем в других местах.

Приложение 1

СПИСОК РАБОЧИХ ДОКУМЕНТОВ[a]

Резюме

ICP/DSE 166/6	Monitoring of adverse drug reactions (ADR) in patients in mental hospitals: results from the AMUP Project 1979-1989, by B. Müller-Oerlinghausen and L.G. Schmidt
ICP/DSE 166/7	Scope and limitations of causality assessment, by Dr W.M. Castle
ICP/DSE 166/8 Rev.1	Discovery of adverse drug reactions: debate on the paradox of clioquinol and SMON, by Dr Justus Gelzer
ICP/DSE 166/9	Uses and limitations of a global reporting pool, by Ms M. Lindquist
ICP/DSE 166/10 Rev.1	Monitoring of selected drugs by office-based physicians, by R. Hanpft, M. Hannig, E. Becker and F. Beske

[a] Копии этих документов можно получить в фармацевтическом отделении Европейского регионального бюро ВОЗ, 8 Scherfigsvej, DK-2100 Copenhagen Ø.

ICP/DSE 166/11	Methods of detecting and quantitating unwanted drug effects. Cohort and case-control studies, by Dr D.H. Lawson
ICP/DSE 166/12 Rev.1	The record linkage system: a duality of purpose, by M. Lee Morse
ICP/DSE 166/13	Where can the numerators and denominators be sought to quantify risks?, by Xavier Carné, M.D. and Joan-Ramon Laporte
ICP/DSE 166/14	Promoting and developing spontaneous reporting systems, by Dr E. Napke
ICP/DSE 166/15 Rev.1	The long-term safety of antihyperlipidemic drugs, by J. Findlay Walker
ICP/DSE 166/16	Monitored release, by Dr Ronald Mann
ICP/DSE 166/17	Debate on the paradox of clioquinol and SMON, by Dr M.N.G. Dukes
ICP/DSE 166/18 Rev.1	Problems and possibilities of spontaneous reporting systems, by Karl H. Kimbel
ICP/DSE 166/19	Controlled studies, by Dr M. Pfeiffer
ICP/DSE 166/20	Introduction to consensus debate, by Dr G. Kreutz

ICP/DSE 166/21	History and state of adverse drug reaction monitoring in the Federal Republic of Germany, by Dr G. Kreutz
ICP/DSE 166/22	Debate on the long-term safety of antihyperlipidemic drugs lead, by Dr O.R. Oedegaard

Приложение 2

СПИСОК УЧАСТНИКОВ

Временные консультанты

Д-р А.В. Астахова
Всесоюзный центр по исследованиям побочных реакций на лекарственные средства, Министерство здравоохранения, Москва, СССР

Проф. F. Beske[a]
Director, Institut für Gesundheits-System-Forschung, Киль, Германия (председатель)

Проф. Bruppacher[a]
Ciba-Geigy Ltd, Базель, Швейцария

Д-р Xavier Carné
Universitat Autonoma de Barcelona, Испания

Д-р W.M. Castle[a]
Director of International Drug Surveillance, Glaxo Group Research Ltd, Greenford, Соединенное Королевство, (составитель отчета)

Д-р R. Hanpft[a]
Institut für Gesundheits-System-Forschung, Киль, Германия

---

[a] ВОЗ не брала на себя никаких расходов, связанных с участием данного участника совещания.

Д-р Justus Gelzer[a]
Ciba-Geigy Ltd, Базель, Швейцария

Д-р Karl Kimbel
Oevelgoenne 92c, Гамбург 52, Германия

Д-р G. Kreutz
Bundesgesundheitsamt, Institut für Arzneimittel, Берлин, Германия

Проф. D.H. Lawson
Department of Clinical Pharmacology, Royal Infirmary, Глазго, Соединенное Королевство (вице-председатель)

Г-жа Marie Lindquist
WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Упсала, Швеция

Д-р Ronald Mann
Royal Society of Medicine, Лондон, Соединенное Королевство

Д-р L. Morse
Chairman and Chief Executive Officer, Mikalix Group Inc., Арлингтон, Виргиния, США

Проф. B. Müller-Oerlinghausen
Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Берлин, Германия

Д-р E. Napke
124 Amberwood Crescent, Nepean, Онтарио, Канада

Д-р O.R. Oedegaard
Department of Clinical Chemistry, Aker Hospital, Осло, Норвегия

---

[a] ВОЗ не брала на себя никаких расходов, связанных с участием данного участника совещания.

Д-р M. Pfeiffer[a]
Bayer AG - Geschäftsbereich Pharma Forschung und Entwicklung, Вупперталь, Германия

Д-р L. Schmidt[a]
Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Freie Universität Berlin, Германия

Д-р Findlay J. Walker[a]
Sharpe & Dohme, West Point, Пенсильвания, США

Д-р B.E. Wiholm
Department of Pharmacology, Huddinge University Hospital, Швеция

Наблюдатели[a]

Д-р K. Detering
Schering AG, Pharma Arzneimittelsicherheit, Берлин, Германия

Д-р Joanna F. Haas
Head, Corporate Drug Safety, Boehringer Ingelheim GmbH, Германия

Д-р M. Hadoke
Glaxo GmbH, Bad Oldesloe, Германия

Д-р S. Hiemstra
Arzt für Innere Medizin, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Германия

---

[a] ВОЗ не брала на себя никаких расходов, связанных с участием данного участника совещания.

Д-р G. Hopf
Secretary-General, Arzneimittelkommission der deutschen Arzteschaft, Кельн, Германия

Д-р M. Kemmer
Arzneimittelsicherheit, Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim, Германия

Д-р Klaus Kornfeld
Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Бонн, Германия

Д-р Ивлева
Доцент, Отделение фармакологии, Университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, СССР

Д-р Klaus Mohr
Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Германия

Проф. Peter Schönhöfer
Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bremen, Бремен, Германия

Д-р H. Schwilden
Medizinisch-Pharmazeutische, Studiengesellschaft e.V., Бонн, Германия

Д-р Barbara Sickmüller
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V., Франкфурт, Германия

Г-н Joachim Vollmar
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Германия

Д-р E. Weidmann
Director der Arzneimittelsicherheit, Hoechst AG, Франкфурт, Германия

Г-н F. Weininger
E. Merck, Дармштадт, Германия

Проф. Albrecht Ziegler
Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Германия

Европейское региональное бюро ВОЗ

Sally Charnley
Ассистент программы, Отделение фармацевтических средств

Д-р M.N.G. Dukes
Региональный сотрудник по фармацевтическим средствам

Г-н Knud Thoby
Техник по звуковой аппаратуре