

УДК 615.065

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.55.18.005>

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФАРМАКОНАДЗОРА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

А.А. Таубэ, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления, Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник ЦПК НИР, Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава РФ, Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Причины низкого репортирования медработниками были условно разделены на три категории. Первая категория связана с низким уровнем развития системы фармаконадзора в РФ: врачи недостаточно проинформированы о системе ФН; врачи недооценивают значение своих наблюдений и опыта в системе здравоохранения; существуют определенные сложности выявления нежелательных реакций. Вторая категория – особенности системы здравоохранения в РФ в целом. Наблюдение пациента у разных специалистов в системах обязательного и дополнительного медицинского страхования, занесение данных в разные медицинские карты и регистры, обращение пациента к разным специалистам по разным причинам приводят к тому, что у врача нет полной информации о пациенте. Третья категория – это причины, обусловленные личностью самого врача: врач опасается наказания при развитии НР как от руководства, так и со стороны пациента. Если пациент узнает, что НР возникли по причине врачебного назначения, возможны жалобы и судебные иски. Врач не хочет затрачивать дополнительное время на процедуры, связанные с оформлением спонтанных сообщений.

Предложены подходы по стимулированию репортирования медицинскими работниками спонтанных сообщений о нежелательных

реакциях на прием лекарственных препаратов.

Ключевые слова: нежелательная реакция, надлежащая практика фармаконадзора, медицинское учреждение, спонтанное сообщение, система качества

Деятельность по фармаконадзору направлена на выявление, оценку, понимание и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов [1]. Как институт глобальная система фармаконадзора (ФН) под эгидой ВОЗ существует с конца 60-х годов XX столетия. Государства – члены ВОЗ прилагают совместные усилия для определения возможной связи между применением лекарственных средств (ЛС) и побочными эффектами [2]. Надлежащая практика ФН введена в РФ в 2016 году. Национальные системы здравоохранения оценивают ЛС с точки зрения выделяемого бюджета. Например, французское Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения оценивает половину госпитализаций, возникающих по причине серьезных нежелательных реакций (СНР), как предотвратимые, поскольку СНР относились к предвиденным, то есть были внесены в общую характеристику лекарственного препарата

(ОХЛП) и листок-вкладыш (ЛВ) [3]. По оценке ВОЗ, побочные реакции на лекарства занимают 4–6-е место среди основных причин смертности в США [4]. Процент госпитализаций из-за побочных реакций на лекарственные препараты (ЛП) в среднем в мире составляет около 10%. Некоторые страны тратят до 15–20% больничного бюджета на лечение лекарственных осложнений. Но важность деятельности по ФН, конечно, состоит не только исключительно в финансовой стороне системы здравоохранения, но и в этических и социальных аспектах. Задача государства – контролировать соотношение «польза – риск» каждого ЛП при применении для отдельного индивида и общества в целом.

Факторы возникновения риска могут быть лекарственные и нелекарственные (табл. 1).

Лекарственные факторы возникновения риска зависят от природы фармацевтической субстанции, механизма терапевтического действия, пути введения, лекарственной формы и прочего. Нелекарственные факторы могут быть связаны с пациентом или не связаны. К ним относятся генетические особенности пациента, возраст, пол [5], образ жизни, привычки, сопутствующие заболевания. Риск значительно возрастает при назначении нескольких препаратов, возможны межлекарственные взаимодействия различного

характера, синергия, антагонизм [6]. Назначение «off-label» само по себе не является нарушением [7]. Нигде в мире не регламентируется обязательное применение ЛП в рамках утвержденных назначений. Тем не менее при назначениях «off-label» сложнее идентифицировать сигнал [8]. Исследования назначений «off-label» показали, что в среднем порядка 21% назначений происходит вне утвержденных показаний [9]. В педиатрической популяции [Shah S.S., Hall M., Goodman D.M., et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children, 2007] и в отделениях интенсивной терапии [Lat I., Micek S., Janzen J., et al., 2011] этот процент значительно выше. Назначения ЛП «не по прямому назначению» в целом увеличились за последние два десятилетия [10]. Исследования на основе опросов фармацевтов и врачей показали, что в основном ЛП назначаются «off-label» в педиатрии, биологических препаратах, таких как ритуксимаб и rFVIIa, при психических расстройствах [10].

Ошибки дозирования могут быть результатом воздействия различных условий: связаны с особенностями пациента: генетическими, возрастными, полом, коморбидными состояниями, а также с низкой приверженностью пациента к лечению – нарушением режима дозирования и продолжительности курса

Таблица 1

ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

| Лекарственные факторы | Нелекарственные факторы |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Природа ЛС | Генетические |
| Лекарственная форма | Возраст, пол, образ жизни, привычки |
| Механизм действия | Полипрагмазия |
| Путь введения | Межлекарственные взаимодействия |
| | Назначения «off-label» |
| | Ошибки дозирования |

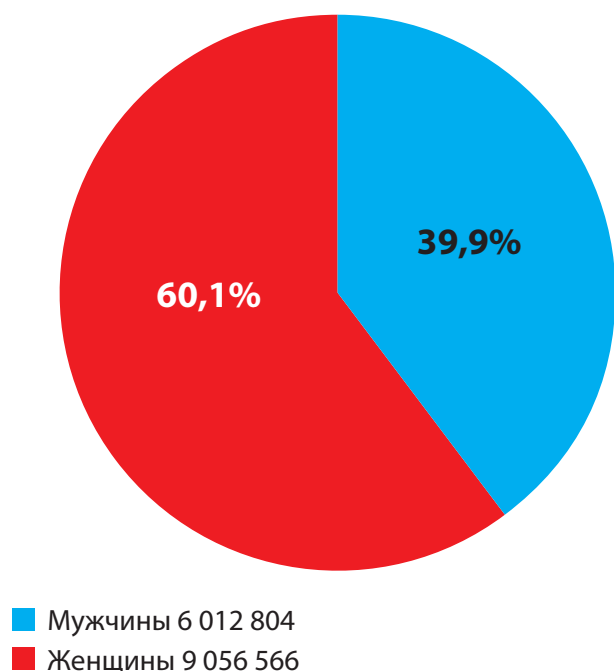


РИС. 1. Распределение нежелательных реакций по полу в 1967–2018 гг. (Sarah Watsom, et al., 2019)

терапии. Проанализированы [11] данные более 18 миллионов отчетов по международному мониторингу лекарственных средств, собранные в VigiBase в период с 1967-го по 2018 год. Оказалось, что более 60% отчетов касались детей и взрослых женского пола (рис. 1). При этом СНР больше фиксировались у мужчин [12].

Причинно-следственная связь между приемом ЛП и возникновением острых нежелательных явлений (НЯ), потенциальных НР типа А, возникающих непосредственно после приема ЛП, определить достаточно легко.

Например, развитие острой гипотензии, потеря сознания и шок могут произойти после приема препарата терипаратид – сразу же или через несколько часов (PMDA, 2018). Доказать риск возникновения врожденных пороков развития при применении тиамазола во время беременности уже сложнее. Только через несколько десятилетий применения удалось подтвердить риск развития почечной недостаточности (FDA, 2019) в результате применения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов. В табл. 2 приведен пример, сколько времени понадобилось, чтобы подтвердить ПСС. В первом случае – 13 лет, во втором – 6 лет.

Также сложно определить редкие НР. Статистически не менее 30 тыс. человек должны пройти лечение ЛП, чтобы выявить одного пациента с НР, частота которой составляет 1 на 10 тыс. человек, прошедших терапию [12]. Поэтому, несомненно, важным является сбор сигналов о НЯ на глобальном уровне. Наличие большого объема данных помогает выявить самые различные НР.

Цель: определить ключевые точки для оптимизации системы фармаконадзора в медицинских организациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались нормативные правовые акты, регулирующие качество оказания

Таблица 2

СРОКИ ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ

| МНН | НЛР | Год начала применения | Год внесения изменений |
|---------------|--|-----------------------|------------------------|
| Терфенадин | Фатальные нарушения сердечного ритма | 1985 | 1998 |
| Циклофосфамид | Синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз | 1995 | 2001 |

медицинских услуг в медицинских организациях и безопасность медицинской деятельности: федеральный закон №323-ФЗ [13] (ст. 87 и 90), приказ Минздрава России от 31.07.2020 №785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» [14], приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [15], приказ МЗ РФ №1071 [16], письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 о критериях оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору [17] и информация о деятельности уполномоченного органа государственной власти по приему сообщений о нежелательных реакциях от субъектов рынка обращения лекарственных средств. Поиск нормативных правовых актов проводился с применением справочной правовой системы «Консультант Плюс», научных публикаций – в системах eLibrary, PubMed, Scopus, ScienceDirect.

Методами исследования были выбраны логические ретроспективные и проспективные методы анализа, системный подход.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В РФ подача спонтанных сообщений в медицинских учреждениях регламентируется приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» [16]. В каждом медицинском учреждении утверждены внутренние документы по ФН. В рекомендованную форму извещения, размещенную на сайте Росздравнадзора, входят обязательные сведения для идентификации сигнала.

Со вступлением в действие федерального закона №323-ФЗ [13] медицинским организациям была вменена обязанность по организации

и осуществлению внутреннего контроля. Однако единых нормативных требований к этому виду деятельности на законодательном уровне установлено не было [18].

В соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2020 №785н [14], внутренний контроль включает следующие мероприятия:

- учет нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности (фактов и обстоятельств, создающих угрозу причинения или повлекших причинение вреда жизни и здоровью граждан и (или) медицинских работников, а также приведших к удлинению сроков оказания медицинской помощи);
- анализ информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов, сообщаемой медицинской организацией в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 разъясняет, что в число определяемых критериев входит показатель «среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор». Однако не конкретизирует средние цифры, каким образом они должны рассчитываться и как будут влиять на оценку деятельности медицинского учреждения.

По информации регуляторных агентств США и Великобритании, количество сообщений, ежегодно направляемых в регуляторные органы указанных стран, составляет 72

и 40 сообщений на 100 тыс. населения соответственно. В России средний показатель установлен на уровне 9 сообщений на 100 тыс. населения [19]. В 2020 году в обновленную базу данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора поступило и рассмотрено 58 495 сообщений субъектов обращения лекарственных средств о нежелательных реакциях и терапевтической неэффективности при применении лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ [20], то есть 40,6 сообщения на 100 тыс. жителей. Таким образом, обозначенный норматив выполняется, следовательно, за последние годы система фармаконадзора стала работать эффективнее по сравнению с предыдущим периодом [21,22]. При этом следует отметить, что доля спонтанных сообщений о НР со стороны медицинских учреждений остается низкой, варьирует от региона к региону [23]. Проведенные исследования [24] показали, что уровень знаний по системе ФН среди врачей остается низким.

Причины низкого репортирования медикаментозными работниками были условно разделены на три категории. Первая категория связана с низким уровнем развития системы ФН в РФ: врачи недостаточно проинформированы о системе ФН; врачи недооценивают значение своих наблюдений и опыта в системе здравоохранения; существуют определенные сложности выявления НЯ. 80% репортируемых НЯ – реакции немедленного типа А – острые, и только 20% – остальные отсроченные реакции. Медицинские работники не хотят брать на себя ответственность за выявление причинно-следственной связи между приемом ЛП и возникновением НЯ.

Вторая категория – особенности системы здравоохранения в РФ в целом. Наблюдение пациента у разных специалистов в системах обязательного и дополнительного медицинского страхования, занесение данных в разные

медицинские карты и регистры, обращение пациента к разным специалистам по разным причинам приводят к тому, что у врача нет полной информации о пациенте. Зачастую НЯ трактуются как самостоятельные заболевания, а не как НР.

Третья категория – это причины, обусловленные личностью самого врача: врач опасается наказания при развитии НР как от руководства, так и со стороны пациента. Если пациент узнает, что НР возникли по причине врачебного назначения, возможны жалобы и судебные иски. И наконец, врач не хочет затрачивать дополнительное время на процедуры, связанные с оформлением спонтанных сообщений.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо повышение фармаконадзорной грамотности врачей и среднего медицинского персонала в рамках как непрерывного последипломного образования, так и на медицинских факультетах при подготовке врачей. Следует уделять больше часов фармаконадзору по клинической фармакологии, вводить отдельные дисциплины по системе фармаконадзора, разработать стандарты преподавания фармаконадзора.

2. В ФН главное звено – спонтанное репортирование. Сигналы – это гипотезы, которые могут быть опровергнуты или подтверждены. Спонтанные сообщения являются одним из основных источников доказательств для обнаружения и оценки сигналов. Необходимо разъяснять медицинским работникам значимость передачи сигналов от каждого из них для получения больших массивов данных, которые позволят идентифицировать сигнал на раннем этапе.

3. Активизация в медицинском сообществе обсуждения вопросов фармаконадзора, разбор отдельных случаев, обмен мнениями.

В данном случае роль врача – клинического фармаколога – ключевая.

4. Внедрение механизмов мотивирования врачей к выявлению НЯ – как нематериальных, то есть разъясняя важность каждого врача в глобальном мониторинге безопасности ЛС, так и материальных.

5. Введение критериев количества поданных спонтанных сообщений в опросные листы по функционированию системы качества в медицинской организации. Количественные показатели должны рассчитываться в результате многофакторного анализа медицинского учреждения.

6. Разработать и законодательно внедрить четкие критерии выполнения требований надлежащей практики фармаконадзора в медицинских учреждениях. Совершенствовать систему обеспечения лекарственной безопасности путем внедрения новых стандартов.

7. Внедрение в практическую деятельность медицинских учреждений систем поддержки принятия врачебных решений и прогнозирования рисков применения ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об обращении лекарственных средств».
2. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/> (дата доступа 19.04.2022).
3. <https://www.emergobyul.com/resources/europe/french-agency-safety-health-products>
4. <https://ansm.sante.fr/> (дата доступа 19.04.2022).
5. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата доступа 19.04.2022).
6. Lapeyre-Mestre M. *Considering sex-specific adverse drug reactions should be a priority in pharmacovigilance and pharmacoepidemiological studies // EClinical Medicine.* – 2019. – V. 17(12): 100216 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.009>).
7. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* – 2016. – 88 (12): 94–102.
8. Aronson J.K., Ferner R.E. *Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology // British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2017. – 83(12): 2615–2625 (<http://www.bjcp-journal.com>. DOI: 10.1111/bcp.13394).
9. Pages N., Bounabi A., Boussaha I., Ndiaye M., Portefaix A., Simeon G., Guy C., et al. *Agreement between a regional pharmacovigilance centre and an adjudication committee regarding drug adverse reactions on a cohort of hospitalised children // Therapie.* – 2021 Dec 24; S0040–5957 (21) 00266–3 (DOI: 10.1016/j.therap.2021.12.014).
10. Гуляревский С.Р. Назначение лекарственных препаратов по показаниям, не указанным в инструкции («off-label»): сложная проблема современной клинической практики // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16(2): 324–334 (DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-14).
11. Sweileh Waleed M. *Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs – A bibliometric analysis (1990–2020) // International Journal of Risk and Safety in Medicine.* – 2022; – 33(1): 77–89 (DOI 10.3233/JRS-210012).
12. Watson S., Caster O., Rochon P., Ruijter H. *Reported adverse drug reactions in women and men – Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century // EClinical Medicine.* – 2019; 7:100188 (<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.001>).
13. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67378/WHO_EDM_QSM_2002.2

- pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата доступа 19.04.2022)
14. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 10.04.2022).
 15. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 №785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» (зарегистрирован в Минюсте России 02.10.2020 №60192).
 16. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
 17. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».
 18. Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 №02И-313/20 «Критерии оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору».
 19. Кучин Н.Е., Тюков Ю.А. Аналитическая оценка развития системы внутреннего контроля качества и место в управлении медицинской организацией // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2021. – №2. – С. 453–484 (DOI 10.24412/2312-2935-2021-2-453-484).
 20. Кудрявцева Е.М., Горелов К.В. Проведение фармаконадзора в медицинских организациях // *Вестник Росздравнадзора*. – 2021. – №2. – С. 53–57.
 21. Самойлова А.В., Кудрявцева Е.М. Совершенствование государственной системы контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации // *Вестник Росздравнадзора*. – 2021. – №4. – С. 17–28.
 22. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2019; 7(3): 109–119 (<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>).
 23. Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Типологизация проблем в российской системе фармаконадзора // *Сеченовский вестник*. – 2018. – №3(33). – С. 59–63.
 24. Перова Н.Н., Рябчунова Л.В., Головина В.Н. Развитие службы фармаконадзора в медицинских организациях Воронежской области // *Многопрофильный стационар*. – 2019. – 6(1): 37–43.
 25. Иванов И.В., Минулин И.Б., Шелухин А.М. Результаты мероприятий по внутреннему контролю качества медицинской деятельности в части обеспечения лекарственной безопасности в стационарах // *Вестник Росздравнадзора*. – 2018. – №4. – С. 27–31.

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES IN MEDICAL ORGANIZATIONS

A.A. Taube

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

The reasons for the low reporting by health workers were conditionally divided into three categories. The first category is associated with the low level of development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation: doctors are not sufficiently informed about the pharmacovigilance system; doctors

underestimate their own importance, their observations and experience in the health care system; there are certain difficulties in identifying unwanted reactions. The second category is the features of the healthcare system in the Russian Federation as a whole. Observation of a patient by different specialists in the systems of compulsory and additional health insurance, entering data into different medical records and registers, referring the patient to different specialists for various reasons, lead to the fact that the doctor does not have complete information about the patient. The third category is the reasons due to the personality of the doctor himself – the doctor is afraid of punishment in the development of adverse reaction both from the management and from the patient. If the patient finds out that adverse reaction has arisen due to a medical prescription, complaints and lawsuits are possible. The doctor does not want to spend extra time on procedures related to the processing of spontaneous reports. Approaches have been proposed to encourage medical workers to report spontaneous reports of adverse drug reactions.

Keywords: adverse reaction, Good Pharmacovigilance Practices, medical institution, spontaneous reporting, quality system