

Безопасность лекарственных средств: от производства до применения

Вопросы мониторинга безопасности лекарственных препаратов и организации системы фармаконадзора обсуждались на круглом столе «Безопасность лекарственных средств: от производства до применения», прошедшем 10 июня в мэрии г. Москвы. В заседании участвовали представители науки, разработчики препаратов, фармакологи и клиницисты, что позволило рассмотреть эту серьезную междисциплинарную проблему с разных сторон.

Юлия ПЕСКОВА
Фото Олега КИРЮШКИНА

Роль фармаконадзора в России

Елена Андреевна Ушкалова, профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, рассказала о развитии фармаконадзора в мире и в нашей стране, уделив особое внимание основным аспектам функционирования системы мониторинга безопасности лекарственных средств на современном этапе.

— Фармаконадзор — это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и любых других

ческих отчетов фармкомпаний по безопасности лекарственных средств (ПОБЛС или PSUR). Это является одним из важнейших инструментов фармаконадзора, который отражает сведения о безопасности лекарственного препарата (соотношение польза/риск), основанные на опыте его применения. Каждая страна обязана предоставлять сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства, которые вносятся в базу данных UMC (Vigibase). По состоянию на июль 2015 г. в этой базе содержалось более 11 млн сообщений о нежелательных реакциях.

Затем докладчик обратилась к нормативно-правовой базе, регулирующей работу фармаконадзора в Российской Федерации. Прежде всего это Федеральный закон от

— Важно, чтобы в сборе информации о лекарственных препаратах принимали участие все заинтересованные стороны: специалисты здравоохранения, представи-



Мария Мухина

тели официальных регуляторных органов и фармацевтических компаний, производители ЛС, пациенты, — подчеркнула докладчик.

Осложнения можно предупредить

Организацию системы фармаконадзора на примере ООО «НПК «Фармасофт» осветила в докладе Мария Александровна Мухина, медицинский директор компании. Она рассказала об основных проблемах, с которыми на практике сталкиваются производители лекарственных средств, осуществляя контроль безопасности своей продукции.

По словам докладчика, в компании «Фармасофт» соблюдается важнейший принцип фармаконадзора: изучение безопасности лекарственного препарата в течение всего его жизненного цикла, начиная с лабораторного тестирования, доклинических и клинических исследований разных фаз и заканчивая всем периодом обращения препарата на рынке. Крайне важно постоянно отслеживать профиль безопасности препарата, его переносимость, эффективность, частоту нежелательных явлений, межлекарственное взаимодействие, тератогенный фактор (влияние на плод) и т.д.

— Многие осложнения лекарственной терапии — неблагоприятные реакции и побочные эффекты — можно предупредить. Для этого врачи и пациенты должны быть заранее информированы о возможных проблемах, связанных с приемом лекарственного препарата, — подчеркнула Мария Александровна.

Компания «Фармасофт», полностью осознавая важность этой деятельности,

внедрила у себя систему фармакоконтроля, которая соответствует современным международным правилам. Она обеспечивает выполнение всех нормативных и регуляторных требований, непрерывный мониторинг безопасности выпускаемых лекарственных препаратов и соотношение пользы/риска, внедрение и реализацию системы управления рисками, взаимодействие с регуляторными органами. Ведется постоянная работа по выявлению и изучению сигналов о нежелательных реакциях, подготовке и подаче периодических отчетов по безопасности (PSUR). В обязанность всех сотрудников в случае получения сообщения о нежелательном явлении входит передача информации уполномоченному по фармаконадзору в течение 24 часов.

В качестве примера, иллюстрирующего организацию мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении, Мария Александровна привела препарат компании — мексидол, который в этом году отмечает свой 20-летний юбилей. Она отметила, что проведенные доклинические исследования препарата позволяют отнести мексидол к классу нетоксичных или малотоксичных лекарственных средств. За последние



Борис Лалаев

10 лет в различных литературных источниках представлено более 300 публикаций результатов клинических исследований и наблюдений с участием более 27 тыс. пациентов. Профиль безопасности и переносимости мексидола изучен в мультицентровом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании (ЭПИКА), которое доказало отсутствие связи нежелательных явлений с исследуемой терапией даже при продолжительной терапии мексидолом. Что касается процесса производства мексидола, все контрактные

“До 1997 года среднее количество сообщений о нежелательных реакциях лекарственных средств на всю нашу страну было 125 в год, по последним опубликованным Росздравнадзором данным, — более 21 тысячи за год

Елена Ушкалова

проблем, связанных с лекарственными средствами, — напомнила слушателям Елена Андреевна. Основная цель работы фармаконадзора — снижение заболеваемости и смертности, вызываемых применением лекарственных средств.

Сегодня функции фармаконадзора заметно расширились: он не только выявляет проблемы, связанные с безопасностью лекарства, но и обнаруживает субстандартные и фальсифицированные лекарственные препараты, недостаточную терапевтическую эффективность или случайные новые терапевтические эффекты, медицинские ошибки, взаимодействие различных лекарств между собой и многие другие важные аспекты. Помимо лекарственных препаратов фармаконадзор контролирует биологические и растительные вещества, вакцины, препараты крови и изделия медицинского назначения.

Российская Федерация с 1998 года является полноправным участником глобальной системы фармаконадзора, куда входят 120 стран-членов и 29 стран — ассоциативных членов. Непременным условием функционирования системы мониторинга и контроля безопасности и эффективности лекарственных средств является сбор информации о нежелательных реакциях в виде спонтанных сообщений и периоди-

12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (гл. 13, ст. 64, 65, 66), а также ряд приказов и постановлений Правительства РФ, национальных стандартов и т.д. Согласно этим документам лекарственные препараты, находящиеся



Елена Ушкалова

в обращении на территории РФ, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения и защиты пациентов.

производственные площадки соответствуют современным стандартам качества и требованиям GMP, а качество субстанции контролируется в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ.



Марина Журавлева

— Наша компания — надежный партнер в области здравоохранения. Наше содействие помогает повышать безопасность и эффективность препаратов компании и защитить права, благополучие и безопасность пациентов, — сказала в заключение Мария Мухина.

Стабильность — важный параметр безопасности

С точки зрения химика и специалиста в области технологии лекарств проблему лекарственной безопасности рассмотрел в своем докладе «Стабилизация растворов инъекций: хранители лекарств» Борис Юрьевич Лалаев, заведующий кафедрой химической технологии лекарственных веществ Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии. Он отметил, что одним из основных параметров качества инъекционных растворов считается стабильность, то есть сохранение активных действующих веществ в неизменном химическом строении на протяжении всего срока годности. Это связано с тем, что большинство фармакологически активных веществ в водных растворах либо гидролизуются (вступают в реакции с водой), либо окисляются кислородом или под действием ионов тяжелых металлов, либо потребляются микроорганизмами.

Чтобы обеспечить инъекционным растворам стабильность на протяжении срока годности, добавляют специальные вспомогательные вещества-стабилизаторы. В число наиболее эффективных и безопасных стабилизаторов, применяемых прежде всего в процессе изготовления растворов для парентерального введения, входит анти-

растворов, в том числе и производящихся в России. Натрия метабисульфит в качестве стабилизатора входит в состав таких зарекомендовавших себя широко назначаемых препаратов, как но-шпа, мексидол, кавинтон, вольтарен и другие.

Борис Юрьевич Лалаев обратил внимание на то, что в СМИ и на различных интернет-сайтах периодически муссируются сообщения о негативном влиянии натрия метабисульфита на здоровье человека.

— По данным FDA, нет никаких доказательств в имеющейся информации о натрия дисульфите, натрия метабисульфите, которые демонстрируют или предполагают разумные основания подозревать их опасность для населения, когда они используются в допустимых концентрациях и дозировках, — заметил он.

При этом есть данные Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по отзыву недоброкачественных серий препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината, которые говорят о том, что у препаратов, не содержащих стабилизаторы, периодически выявляются нарушения стабильности (в частности цветности). По мнению Бориса Юрьевича, применение стабилизатора, в частности натрия метабисульфита, — это преимущество для препарата, поскольку данный стабилизатор наиболее эффективно предохраняет активное действующее вещество инъекционных растворов от окисления, тем самым предотвращает риск потери стабильности препарата в период срока годности.

Фармацевтическое взаимодействие лекарств



Анатолий Федин

Проблему безопасности лекарственных препаратов с позиций фармаколога представила Марина Владимировна Журавлева, профессор кафедры клинической фармако-

логии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Она акцентировала внимание на вопросах фармацевтического взаимодействия лекарственных средств. Дело в том, что сегодня в клинической практике в основном назначают не один, а несколько препаратов, особенно у тяжелых больных, страдающих сразу несколькими заболеваниями. При этом исследования показывают, что чем больше назначается лекарств, тем чаще развиваются неблагоприятные побочные реакции. Так, при назначении пациенту менее шести лекарственных препаратов нежелательные эффекты возникают в 18% случаев, более шести препаратов — в 80% случаев, а при одновременном приеме десяти препаратов — в 100% случаев(!). С точки зрения Марины Владимировны, врач должен руководствоваться прин-



Татьяна Воронина

ципом рационального комбинирования лекарственных средств, благодаря чему повышается эффективность и безопасность фармакотерапии. И в этом отношении предпочтением имеют модулирующие препараты

уменьшить побочные эффекты. Это очень важное свойство, учитывая частое назначение больному сразу нескольких препаратов одновременно.

Пришло время инвентаризации

Профессор Анатолий Иванович Федин, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, затронул проблему дженериков, тесно связанную с вопросами безопасности лекарственных средств. Согласно статистике, процент дженерических препаратов в России составляет 80% всего рынка (для сравнения: в США — 20%, в странах Европы — 30—40%).

— Это говорит, с одной стороны, о непростом социально-экономическом положении в нашей стране, с другой — о том, что есть некоторая избыточность регистрации и применения этих препаратов, — констатировал Анатолий Иванович. Не зря в Перечне поручений Президента РФ по итогам проверки исполнения решений Президента РФ и требований законодательства в сфере государственного регулирования обращения ЛС говорится о необходимости разработки и реализации комплекса мер по проведению инвентаризации Госреестра лекарственных средств. Ее цель — выявить воспроизведенные ЛС, зарегистрированные без представления отчетов о собственных доклинических и клинических исследованиях, безопасность и терапевтическая эффективность которых не подтверждены, и принять решения по их поэтапному

“Для нас, клинических фармакологов, мексидол — один из эталонных препаратов в плане безопасности

Марина Журавлева

с метаболической нейтральностью, позволяющие прогнозировать взаимодействие препаратов и побочные эффекты.

— Для нас, клинических фармакологов, мексидол — один из эталонных препаратов в плане безопасности, — заметила Марина Владимировна. — Даже удивительно, что мексидолу только 20 лет. Кажется, что он применялся всегда, сколько мы себя помним.

Профессор Журавлева рассказала о механизме действия мексидола, о специфике его использования при различных заболеваниях, о благоприятном фармакоэкономическом профиле и доказанной клинической эффективности и безопасности применения, подтвержденной многочисленными исследованиями. Также она подчеркнула тот факт, что мексидол имеет полный цикл производства в России.

— Создание именно оригинальных препаратов — это сейчас наиболее сложная и актуальная для всей фармацевтической промышленности задача, — отметила Марина Владимировна.

Подводя итоги, профессор Журавлева сказала:

— Я считаю, что мексидол — это гордость нашей отечественной фармакологии, один из самых востребованных препаратов с очень благоприятным профилем эффективности и безопасности.

Комментируя данный доклад, профессор Татьяна Александровна Воронина, заведующая лабораторией психофармакологии НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, добавила:

— Мексидол имеет свойство потенцировать, усиливать действие других препаратов. В большинстве случаев это позитивный эффект, который позволяет снизить дозу некоторых других лекарств и тем самым

исключению из реестра. В качестве примера Анатолий Иванович привел сравнительное исследование фармакокинетики мексидола и одного из его дженериков, которое показало лишь 50%-ное соответствие дженерика оригинальному препарату.

Собравшиеся на круглый стол специалисты отметили, что разговор о безопасности лекарственных средств получился очень интересным. Вопросы рациональной, эффективной и безопасной фармакотерапии выходят далеко за рамки медицинского сообщества. Они относятся к важнейшим стратегическим задачам сегодняшнего дня, в том числе и в свете проведения программы импортозамещения лекарственных средств. И от их решения во многом зависит здоровье россиян. ■

ПОДРОБНОСТИ

Российская Федерация с 1998 года является полноправным участником глобальной системы фармаконадзора, куда входят 120 стран-членов и 29 стран — ассоциативных членов. Непременным условием функционирования системы мониторинга и контроля безопасности и эффективности лекарственных средств является сбор информации о нежелательных реакциях в виде спонтанных сообщений и периодических отчетов фармкомпаний по безопасности лекарственных средств (ПОБЛС, или PSUR). Это является одним из важнейших инструментов фармаконадзора, который отражает сведения о безопасности лекарственного препарата (соотношение польза/риск), основанные на опыте его применения. Каждая страна обязана предоставлять сообщения о нежелательных реакциях на лекарственные средства, которые вносятся в базу данных UMC (Vigibase). По состоянию на июль 2015 г., в этой базе содержалось более 11 млн сообщений о нежелательных реакциях.

“В компании «Фармасофт» соблюдается важнейший принцип фармаконадзора — изучение безопасности лекарственного препарата в течение всего его жизненного цикла, начиная с лабораторного тестирования, доклинических и клинических исследований разных фаз и заканчивая всем периодом обращения препарата на рынке

Мария Мухина

оксидант натрия метабисульфит (под этим названием он представлен в Американской фармакопее USP; в Европейской фармакопее UP используется другое наименование соединения — натрия дисульфит). Сегодня это вещество одобрено всеми федеральными службами (FDA, EMA, ВОЗ) и применяется для стабилизации около 25% инъекционных

растворов, в том числе и производящихся в России. Натрия метабисульфит в качестве стабилизатора входит в состав таких зарекомендовавших себя широко назначаемых препаратов, как но-шпа, мексидол, кавинтон, вольтарен и другие.