

---

---

## РУКОВОДСТВО ПО ВЫЯВЛЕНИЮ И ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ ИНФОРМАЦИИ О ВЫЯВЛЕННЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ\*

### Что значит для общества побочные реакции?



Побочные реакции вошли в медицинскую практику одновременно с началом широкого использования лекарственных средств. Однако осознание того, что неправильное применение или ненадлежащее изготовление лекарственного средства может причинить пациенту вред, несопоставимый с ожидаемой пользой, пришло не сразу. «Талидомидовая трагедия» середины прошлого века потрясла весь мир, продемонстрировав, к чему может привести ненадлежащее изучение и контроль безопасности как на дорегистрационном, так и на послерегистрационном этапах. Тысячи детей с врожденными аномалиями развития – фокомелией и микромелией – такова была цена легкомысленного отношения к назначению лекарственных средств. Талидомид переломил представление медицинской общественности о необходимости контроля безопасности лекарственных средств и послужил отправной точкой создания под эгидой ВОЗ единой международной системы мониторинга безопасности ЛС. Сегодня медицинские и фармацевтические работники большинства стран мира, включая Республику Беларусь, участвуют в сбере информации о побочных реакциях лекарственных средств, а также могут использовать сведения, полученные коллегами из других

стран, с целью предупреждения развития предотвратимых нежелательных последствий фармакотерапии.

Во многом благодаря усилиям международных и национальных органов фармаконадзора трагедия, подобная талидомидовой, более не повторилась. Однако это не сделало проблему безопасности фармакотерапии менее актуальной. Напротив, ввиду продолжающегося неуклонного роста числа используемых лекарственных средств, внедрения в клиническую практику высокоактивных препаратов с плейотропным механизмом действия, продуктов биотехнологии, генной терапии значительно усложнились задачи, стоящие перед службами фармаконадзора. Согласно данным зарубежной статистики, только в США осложнения лекарственной терапии ежегодно являются причиной смерти до 200 тыс. человек, а по общему уровню смертности последствия фармакотерапии переместились на 4-е место. Побочные реакции в целом по популяции развиваются у 2–3 %, у госпитализированных пациентов – у 10–20 %. В среднем до 6 % от общего числа госпитализаций (в некоторых странах более 10 %) составляют осложнения фармакотерапии, на устранение последствий побочных реакций тратиться до 10 % от всех затрат на госпитализацию. Побочные реакции отрицательно сказываются на приверженности пациента терапии и качестве его жизни, приводят к потере доверия пациента к лечащему врачу, повышают затраты на лечение. Одновременно с этим рядом исследователей было показано, что большая часть побочных реакций, прежде всего послуживших причиной госпитализации, являются потенциально предотвратимыми. Таким образом, консолидация усилий специалистов в направлении сбора информации о побочных реакциях, а также квалифицированное использование получаемой информации, являются обязательной составляющей успешной фармакотерапии, при которой извлекается максимальной фармакотерапевтическая польза с минимально возможным риском осложнений.

\*Готовится отдельное издание для специалистов системы здравоохранения.

---

## Зачем специалистам необходимо сообщать о побочных реакциях?

«Когда утверждается, что лекарственное средство не проявляет каких-либо нежелательных побочных реакций, это наводит на серьезное подозрение, что оно не обладает и основным действием также»  
Г.Кушинский

Не существует абсолютно безопасных лекарственных средств – каждое из них характеризуется совокупностью потенциальных нежелательных реакций. Назначение лекарственного средства предполагает, что специалист на основании всей имеющейся информации о препарате и сведений о пациенте ожидает превышения пользы над риском для данного конкретного пациента. Однако насколько полной информацией о рисках лекарственного средства располагает специалист?

### *Ограничения дорегистрационного этапа изучения безопасности лекарственных средств*

1. Доклинические исследования на животных позволяют получить ограниченную информацию по профилю безопасности лекарственных средств

(видоспецифичность, ограниченность во времени и объеме выборки, высокая стоимость)

2. Максимально до регистрации лекарственное средство принимают до 5000 человек (здоровых добровольцев и пациентов), что позволяет выявить только достаточно частые побочные реакции.

3. В дорегистрационные клинические испытания чаще всего не включаются пожилые пациенты, пациенты с множественной сопутствующей патологией, беременные и кормящие женщины.

4. До регистрации невозможно оценить потенциал взаимодействия лекарственного средства – нежелательные результаты всех возможных одновременных назначений с другими лекарственными средствами.

## Что понимают под побочной реакцией?

**Побочная реакция** – любая непреднамеренная и нежелательная (неблагоприятная) для организма человека реакция, которая возникает при медицинском применении лекарственного

средства в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и (или) листком-вкладышем либо при клиническом испытании лекарственного средства.

## Что относится к серьезным побочным реакциям?

К **серьезным** относят побочные реакции, которые вне зависимости от принимаемой дозы лекарственного средства приводят:

- к смерти;
- к состоянию, представляющему угрозу для жизни;
- к состоянию, требующему госпитализации;

- к стойким либо выраженным ограничениям жизнеспособности (инвалидности);
- к врожденной аномалии (пороку развития);
- требуют медицинского вмешательства для предотвращения развития вышеперечисленных состояний.

## Что относится к неожиданным побочным реакциям?

**Неожиданной** называется побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве (с протоколом клинического

испытания в случае незарегистрированного лекарственного средства или с инструкцией по медицинскому применению в случае, если оно зарегистрировано)

## Как определить взаимосвязь между приемом лекарственного средства и побочной реакцией?

Существуют различные подходы и алгоритмы по оценке причинно-следственной взаимосвязи (ПСС) между приемом лекарственного средства и развитием побочной реакции. Одним из наиболее распространенных является алгоритм, предложен-

ный на Международной Конференции в Швейцарии экспертами стран-участниц Международной Программы ВОЗ Мониторинга Безопасности лекарственных средств (система оценки ПСС WHO-UMC). При этом оценивается:

- Наличие временной взаимосвязи (как связаны во времени прием/введение лекарственного средства и побочная реакция);
- Объяснение сопутствующей патологией (вероятность того, что побочная реакция вызвана не приемом подозреваемого лекарственного средства, а сопутствующей патологией или одновременно принимаемыми ЛС);
- Наличие положительных результатов отмены подозреваемого ЛС (исчезновение или существенное облегчение симптоматики побочной реакции);

- Наличие положительных результатов повторного назначения (возобновление симптоматики побочной реакции при повторном назначении).

В зависимости от оценки имеющейся информации по указанным критериям проводится отнесение ПСС к следующим уровням по степени достоверности: *достоверная, вероятная, возможная, сомнительная, условная или не подлежащая классификации* (см. таблицу 1).

Таблица 1

Уровни ПСС Критерии оценки	Достоверная	Вероятная	Возможная	Сомнительная
Взаимосвязь во времени	ДА	ДА	ДА	НЕТ
Объяснение сопутствующей патологией/ ЛС	НЕТ	НЕТ	Возможно	ДА
Положительные результаты отмены	ДА	ДА	Данные отсутствуют/сомнительны	Данные отсутствуют/НЕТ
Положительные результаты повторного назначения	ДА	Не назначалась/неизвестно	Не назначалось/неизвестно	Данные отсутствуют/НЕТ

**Условная ПСС** – осуществление оценки требует получения дополнительных данных либо эти данные подвергаются анализу на момент оценки.

**Не подлежащая классификации ПСС** – осуществление оценки ПСС невозможно, так как нет достаточной информации либо она противоречива.

### О каких побочных реакциях следует сообщать?

Информация обо всех побочных реакциях отражается в первичной медицинской документации пациента. Извещение о подозреваемой ПР (см. стр. 64) составляется и представляется в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в случае выявления:

- Неожиданной побочной реакции (побочной реакции, информация о которой отсутствует в инструкции по медицинскому применению и/или листке-вкладыше);
- Серьезной побочной реакции (см. стр. 60);

- Побочной реакции, причиной которой подозревается применение некачественного лекарственного средства;

- Отсутствия у лекарственного средства терапевтической эффективности, указанной в инструкции по медицинскому применению и (или) листке-вкладыше;

- Развития антибиотикорезистентности (при наличии результатов бактериологического исследования, подтверждающих определение резистентных к применявшемуся антибиотику штаммов);

*А также все побочные реакции, о которых Вы считаете нужным сообщить.*

### Как оценить степень тяжести побочной реакции?

Оценка побочных реакций по степени тяжести может проводиться по специальным шкалам (например, шкала UKU). Упрощенно

ранжирование побочных реакций по степени тяжести может проводиться по следующему принципу:

Уровень 1 – Легкая ПР	Наличие признаков или симптомов, которые переносятся легко
Уровень 2 – Умеренная ПР	Дискомфорт, вызывающий ограничение обычной активности. Возможно, требует терапевтического вмешательства

Уровень 3 – Тяжелая ПР	Развитие состояния, приводящее к неспособности осуществлять обычную деятельность или значительно ограничивающее клинический статус. Требует терапевтического вмешательства
Уровень 4	Представляет угрозу для жизни или может привести к утрате жизнеспособности (инвалидности)

### Какие есть типы побочных реакций?

Все побочные реакции подразделяются на 4 типа:

Тип А	Тип В	Тип С	Тип Д
<i>Дозозависимые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС и его метаболитов</i>	<i>Дозонезависимые иммуноаллергические реакции и генетически обусловленные ПР</i>	<i>Эффекты длительного применения: толерантность, зависимость, синдром отмены, кумулятивные эффекты</i>	<i>Отсроченные реакции: нарушения репродуктивной функции, канцерогенность, тератогенность</i>
Например: – экстрапирамидные эффекты нейролептиков; – запор, задержка мочи, мидриаз, вызываемые холиноблокаторами; – гипокалиемия при приеме диуретиков и т.д.	Например: – анафилактические реакции; – Синдром Стивена-Джонсона и синдром Лайелла; – метгемоглобинемия при дефиците г-6-фдг.	Например: – синдром отмены при прекращении приема $\beta$ -адреноблокаторов, клонидина, гормональных препаратов, бензодиазепинов, варфарина и др.; – развитие зависимости при приеме наркотических аналгетиков, бензодиазепинов, барбитуратов и др.	Например: – потенциальная канцерогенность лекарственных средств со свойствами иммунодепрессантов; – тератогенные свойства изотретиноина, пероральных антикоагулянтов, контрацептивов и др.
75 % от всех выявляемых ПР	20 % от всех выявляемых ПР	Суммарно составляют 5 % от всех выявляемых ПР	

### Какие факторы способствуют развитию ПР?

Существует ряд факторов, которые способны приводить к изменению фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных средств с повышением риска развития токсических реакций (путем повышения плазменных концентраций лекарственных средств и их метаболитов, модификации физиологического ответа и других механизмов). Среди наиболее часто встречающихся и требующих учета при проведении фармакотерапии факторов следующие:

- Понижение элиминирующей способности печени и почек;

- Принадлежность к группам риска (пожилые пациенты, дети, беременные женщины);
- Наличие сопутствующих патологических состояний, оказывающих влияние на разные этапы фармакокинетики (например ЗСН, СД и другие);
- Реакции взаимодействия с другими ЛС, БАД, продуктами питания;
- Наличие генетически обусловленных различий в активности биотрансформирующих ферментов, транспортных белков, белков комплекса гистосовместимости и фармакодинамических мишней.

### Как оценивают побочные реакции по частоте?

Очень частые	$\geq 1 / 10$	( $\geq 10 \%$ )
Частые	$\geq 1 / 100$ и $< 1 / 10$	(1 – 10 %)
Нечастые	$\geq 1 / 1\,000$ и $< 1 / 100$	(0,1 – 1 %)
Редкие	$\geq 1 / 10\,000$ и $< 1 / 1\,000$	(0,01 – 0,1 %)
Очень редкие	$> 1 / 10\,000$	> 0,01 %

## Как распознать и оценить побочную реакцию?

Поскольку зачастую патофизиологический механизм побочных реакций совпадает с таковым для различных заболеваний, бывает крайне сложно разграничить проявле-

ния побочной реакции и симптомы основного либо сопутствующего заболевания. Полезным может быть следующий алгоритм оценки:

Оцениваются развивающиеся у пациента нежелательные объективные (в т.ч. отклонения лабораторных показателей) и субъективные симптомы; проводится объективизация наблюдаемых отклонений (лабораторное либо инструментальное подтверждение).

Оценка степени тяжести; отнесение (либо нет) к серьезным ПР.

Собирается информация **обо всех** принимаемых пациентом ЛС (включая ЛС на растительной основе) и БАД: дозы, начало приема, интервал между началом приема и развитием симптомов ПР.

Оценивается возможная роль основной и сопутствующей патологии в развитии нежелательной симптоматики, роль каждого ЛС в развитии ПР (могут ли быть основной причиной или способствовать развитию ПР).

Оценивается ПСС (см. стр. 61) для ЛС, принимаемых (назначаемых) **до** начала развития симптомов ПР.

Оценивается фармакокинетическая обоснованность временной взаимосвязи с учетом типа реакции (А–Д, см. стр. 62): могла ли развиться реакция с учетом времени и продолжительности приема (введения), принимаемой дозы, способа введения, фармакокинетических характеристик ЛС.

Оценивается фармакологическая обоснованность взаимосвязи с учетом имеющейся информации о ПР на подозреваемое ЛС, механизме действия, возможных взаимодействиях и т.д. Фармакологическая взаимосвязь может не быть очевидной, реакция может быть неожиданной.

Оценивается результат отмены ЛС (как изменилась симптоматика пациента после отмены подозреваемого ЛС) и, если имеется, результат повторного назначения ЛС (привело ли повторное назначение к возобновлению симптомов ПР).

При условии если:

- ПСС устанавливается как «достоверная – возможная»;
- роль сопутствующей патологии и сопутствующих ЛС в развитии ПР либо исключается, либо равновероятна;
- оценка фармакокинетической и (возможно) фармакологической обоснованности взаимосвязи положительна.

Высока вероятность роли подозреваемого ЛС в развитии ПР

Производится составление извещения о подозреваемой ПР (см. стр. 64)

## Как заполнить извещение?

Форма Извещения, утвержденная Министерством здравоохранения, является приложением 1 к Постановлению МЗ РБ от 20.03.2008 № 52 «Порядок представления информации о выявленных побочных реакциях на лекарственные

средства и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства». Вы можете также найти ее на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу [www.rceth.by](http://www.rceth.by) (раздел «Документация»).

ИЗВЕЩЕНИЕ о подозреваемой побочной реакции на лекарственное средство							
Наименование лица, занимающегося медицинской и фармацевтической деятельностью (почтовый адрес, телефон/факс)	Сведения о больном				Исход побочной реакции (нужное отметить)		
	возраст	пол	начало побочной реакции (дата)	номер медицинской карты амбулаторного или стационарного больного			
Описание подозреваемой побочной реакции (включая данные лабораторных и других исследований)				Оценка причинно-следственной связи (нужное отметить)			
Достоверная		Вероятная		Возможная		Сомнительная	
Условная							
						Если результатом побочной реакции явилась смерть, укажите причину	
Международное непатентованное наименование и торговое название лекарственного средства	Медицинское показание к назначению лекарственного средства		Режим дозирования лекарственного средства		Способ медицинского применения лекарственного средства	Продолжительность терапии	
			доза	кратность в сутки		с дд/мм/гг	до дд/мм/гг
Подозреваемое лекарственное средство							
Другое одновременно принимаемое лекарственное средство							
Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)	Результат повторного приема подозреваемого лекарственного средства (нужное отметить)		Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска (аллергия, беременность и другое)			<p>Подозреваемое лекарственное средство применяется в (нужное отметить)</p> <p><input type="checkbox"/> медицинской практике</p> <p><input type="checkbox"/> клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания)</p>	
Явное улучшение	Возобновление побочной реакции						
Нет улучшения	Отсутствие побочной реакции						
Не отменялось	Повторно не назначалось						
Неизвестно	Отсутствие побочной реакции при снижении дозы						
	Неизвестно						

(должность) (подпись) (инициалы, фамилия)

" " 20 г.

**При заполнении Извещения указывается:**

<b>Сведения о пациенте</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Инициалы или номер медицинской карты амбулаторного или стационарного больного</li> <li>- Количество полных лет на момент развития ПР (возраст указывается в месяцах, если менее 3 лет, и в днях, если менее 1 месяца)</li> <li>- Пол</li> <li>- Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска развития ПР (например, аллергические реакции на ЛС в анамнезе, нарушения функции печени, почек, СД, ЗСН и др.)</li> </ul>
<b>Сведения о побочной реакции</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Описание симптомов побочной реакции (физикальное обследование, данные лабораторных и других исследований) или диагноз по МКБ-10</li> <li>- Дата начала побочной реакции: день, месяц, год. Если не известен день, указывается месяц и год</li> <li>- Оценка ПСС: выбирается нужное в разделе «Оценка причинно-следственной связи» (достоверная, вероятная, возможная, сомнительная, условная, см. стр. 61)</li> <li>- Исход ПР (выбирается нужное в разделе «Исход побочной реакции»; если в результате ПР пациент умер, указывается причина смерти)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Результаты отмены подозреваемого ЛС и, при наличии, повторного назначения (выбирается нужное в разделе «Результаты прекращения приема подозреваемого лекарственного средства» в зависимости от того, как изменя-</li> </ul>

	лась симптоматика ПР при отмене ЛС и повторном назначении)
<b>Подозреваемое и сопутствующие ЛС</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Наименование ЛС (международное непатентованное наименование (МНН), производитель либо торговое наименование, если оно не совпадает с МНН), раздел «Международное непатентованное наименование и торговое название лекарственного средства»</li> <li>- Показание (показания) к назначению ЛС; раздел «Медицинское показание к назначению лекарственного средства»</li> <li>- Доза, кратность и способ введения; раздел «Режим дозирования лекарственного средства»</li> <li>- Продолжительность терапии (дата начала и дата окончания терапии; если препарат отменялся и вновь назначался, необходимо указать даты отмены, повторного назначения и повторной отмены ЛС)</li> <li>- При подозрении на несоответствие качества ЛС <u>обязательно</u> указывается производитель подозреваемого ЛС и номер серии</li> <li>- При подозрении на отсутствие терапевтической эффективности <u>обязательно</u> указывается производитель подозреваемого ЛС, номер серии и информация о терапевтическом ответе пациента на предшествующий прием аналогичного ЛС другого производителя (другой серии) либо иное подтверждение подозрений на объективную терапевтическую неэффективность</li> <li>- Указывается, назначалось ли ЛС в рамках обычной медицинской практики или клинического испытания (в этом случае указывается номер протокола испытания)</li> </ul>
<b>Сведения об учреждении, в котором выявлена ПР, и специалисте, выявившем ПР</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Наименование организации здравоохранения, в которой работает специалист, осуществлявший выявление ПР, адрес и телефон; раздел «Наименование лица, занимающегося медицинской и фармацевтической деятельностью»</li> <li>- ФИО медицинского работника, осуществлявшего выявление ПР, должность и подпись</li> </ul>

В случае если информация по какому-либо из разделов превышает объем формы извещения на одном листе, дополнительная информация в

полном объеме может быть изложена в приложении к Извещению.

### **Куда отправить извещение?**

Заполненные извещения о выявленных побочных реакциях должны быть отправлены в УП «Центр экспертиз и испытаний

в здравоохранении» по почте (220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а) или факсу (+375 17 299 53 58).

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 № 161-З «О лекарственных средствах».
2. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.03.2008 № 52 «Об утверждении инструкции о порядке предоставления информации о побочных реакциях и контроля за побочными реакциями на лекарственные средства».
3. *Safety Monitoring of Medicinal Products. Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala Monitoring Centre – WHO Collaboration Centre for International Drug Monitoring. EQUUS, London, 2000.*
4. *World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes. Geneva: WHO Press; 2006.*

5. *The Importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. WHO 2002.*

6. *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Second Edition. Edited by Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I.Ralph Edwards. 2008, Amsterdam, the Netherlands.*

7. *Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1989 Apr.15; 279 (15): 1200–1205.*

8. *Moore N. et al., 1998. Incidence of ADR in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1998; 279 (15): 1000-1005.*

9. *Causality assessment and signal detection in pharmacovigilance. Safety of Pharmacotherapy Conference. Warsaw, 8 March 2007. Ronald Mey-*

- 
- 
- boom. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
10. RNB Meyboom, RJ Royer. *ABO causality assessment system. Pharmacovigilance Working Party, European Commission. Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1992; 1:87–97.
11. *The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.*
12. IR Edwards, C.Biriell. *Harmonization in pharmacovigilance. Drug Safety* 1994; 10:93–102.
13. Астахова А.В., Лепахин В.К. *Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*.—Москва, 2008.
14. Dukes MNG. *The importance of adverse reactions in drug regulation. Drug Safety* 1990; 5(1):3-6.
15. McBride W.C. *Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet*, 1961, 4, 1358.
16. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. *A method for estimation the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther*, 1981; 30:239–45.
17. *Organizations of Medical Sciences. Final Report of CIOMS III Working Group* 1995.
18. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 1994.
19. Pirmohamed M, et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: perspective analysis of 18 820 patients. British Medical journal*, 2004, 329:15–19.

---

---