

# СИСТЕМА ФАРМАКОНАДЗОРА: МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ В РОССИИ

**И.А. Наркевич**, доктор фармацевтических наук, профессор,  
**О.Д. Немытых\***, доктор фармацевтических наук,  
**Е.В. Кулдыркаева**, кандидат фармацевтических наук,  
**В.Е. Шумлянская**, кандидат фармацевтических наук, **Д.Д. Сиукаева**  
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

*Представлен сравнительный анализ центральных векторов регулирования деятельности по предупреждению и мониторингу нежелательных побочных реакций лекарственных препаратов в международной практике. Особое внимание уделено вопросам безопасности терапии, обеспеченной результативностью системы мониторинга побочных реакций лекарственных препаратов в педиатрической практике. Установлено, что модели регуляторной политики базируются на взвешенном и научно обоснованном подходе, определяемым непредсказуемостью последствий неконтролируемого использования лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** фармаконадзор, лекарственный препарат, фармацевтический рынок.

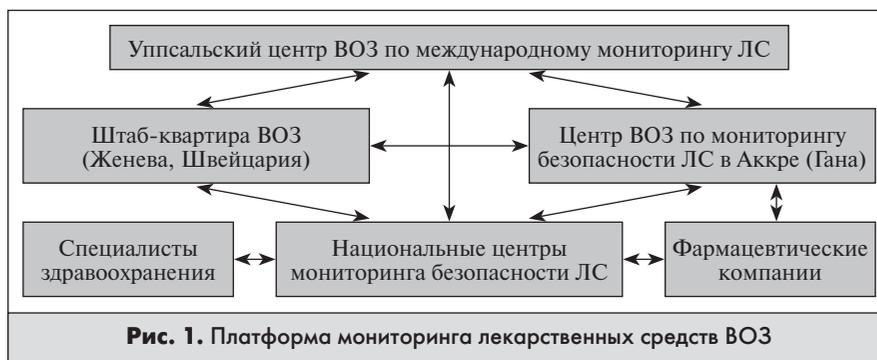
**E-mail:** oksana.nemyatyh@pharminnotech.com

**В** настоящее время проблема обеспечения безопасности лекарственных средств (ЛС) является приоритетной для мировой практики здравоохранения, поскольку летальность, обусловленная побочными реакциями лекарственных препаратов (ЛП), входит в первую пятерку причин смертности наряду с последствиями сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травматизма [14, 18]. Несмотря на то, что ключевым «фармацевтическим инструментом» обеспечения безопасности фармакотерапии является контроль за производством и дистрибуцией ЛП на всех этапах его обращения на рынке, сегодня пристальное внимание фармацевтов привлекает система пострегистрационного мониторинга побочных реакций, т.е. фармаконадзора, направленная на выявление побочных реакций и разработку мер по предотвращению лекарственных осложнений. В связи с этим создана площадка ВОЗ, где функционирует Центр сотрудничества по международному мониторингу лекарств (рис. 1) в г. Уппсала (Швеция), который объединяет сегодня 124 государства [2, 13, 18].

В США, Японии и европейских странах для обеспечения единого подхода к обеспечению

качества, эффективности и безопасности ЛС ориентируются на руководства ИСН. В большинстве стран (Австралия, Канада, США, Франция, Германия, Япония, Новая Зеландия, Хорватия, Индонезия и Южно-Африканская Республика и др.) национальные центры по контролю безопасности лекарств включены в структуру контрольно-разрешительных систем, регламентирующих обращение ЛС [1, 3, 13]. Функциональная модель, базирующаяся на Правилах надлежащей практики фармаконадзора и фармакоэпидемиологической оценки в США, представлена на рис. 2 [3, 13].

Центральным европейским органом, отвечающим за мониторинг, контроль и безопасность ЛС в рамках 28 стран ЕС, а также государств европейской экономической зоны, является Европейское агентство по лекарственным средствам (The European Medicines Agency – EMA) (рис. 3, табл. 1). Деятель-



**Рис. 1.** Платформа мониторинга лекарственных средств ВОЗ

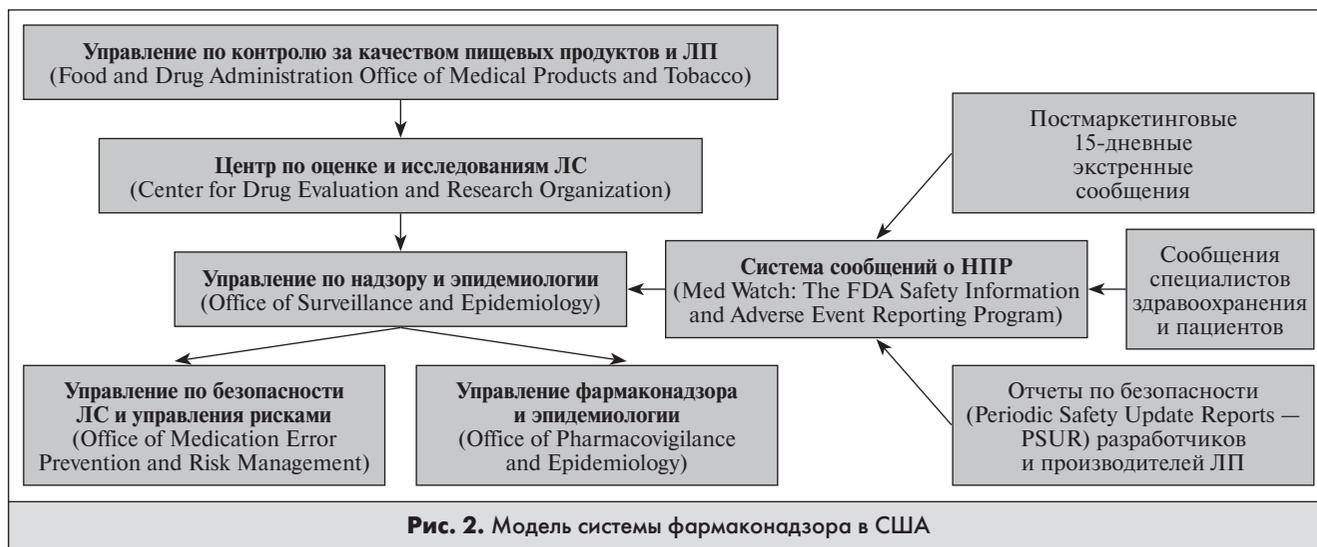


Рис. 2. Модель системы фармаконадзора в США

ность ЕМА базируется на Правилах надлежащей практики фармаконадзора [1, 14]. Для расширения и укрепления международного сотрудничества между ЕМА и FDA в 2015 г. создана площадка для систематического и целенаправленного обмена информацией о безопасности ЛС [1, 13].

Министерство здравоохранения Японии возложило обязанности по выявлению и учету нежелательных побочных реакций на «контролирующие больницы». Клиницисты этих больниц сообщают Национальному центру по контролю безопасности ЛС обо всех наблюдаемых побочных реакциях. В Канаде и Новой Зеландии контроль безопасности осуществляют информационные центры, фиксирующие случаи отравлений, поскольку неблагоприятные побочные реакции и интоксикации часто взаимосвязаны [6].

Основным документом, который определяет приоритет государственного контроля над безопасностью и эффективностью ЛС, зарегистрированных

на территории России, в настоящее время является Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Основные функции по организации системы мониторинга эффективности и безопасности (рис.4) закреплены за Управлением организации государственного контроля качества медицинской продукции (отдел мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств Росздравнадзора). Следует отметить, что Российская Федерация – официальный участник международной программы ВОЗ по мониторингу безопасности ЛС. Поэтому многие аспекты деятельности по выявлению, анализу и оценке безопасности ЛП гармонизированы с международными стандартами. Сегодня вырабатываются единые правила мониторинга нежелательных реакций в рамках стран Таможенного союза, а также Евразийского экономического союза [5, 14, 17–19].

Безопасность терапии, обеспеченная результативностью системы мониторинга побочных реакций ЛП, в педиатрической практике приобретает особое значение. На сегодняшний день гарантией безопасного применения ЛС у детей могут служить результаты эффективно функционирующей системы фармаконадзора в стране, основанные на данных клинических исследований в детской популяции [6, 7, 9, 16]. В России принят Национальный педиатрический формуляр, цель которого – упорядочить применение ЛП в педиатрии на основании принципов доказательной медицины. Однако возможность использования ЛП у детей и возрастные ограничения в этом



Рис.3. Модель системы фармаконадзора в странах ЕС

Таблица 1

## СТРУКТУРА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА В СТРАНАХ ЕС

Страна	Центральный орган	Структура, ответственная за систему фармаконадзора
Швеция	Агентство по лекарственным препаратам (The Medical Products Agency)	Отдел фармаконадзора управления по оценке и регулированию (Evaluation and Regulatory Administration) (Pharmacovigilance)
Великобритания	Управление по контролю за качеством лекарственных препаратов (The Medicines & Healthcare products Regulatory Agency)	Отдел надзора и управления рисками лекарственных средств (Vigilance and Risk Management of Medicines Division)
Германия	Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения (The Federal Institute for Drugs and Medical Devices)	Отдел фармаконадзора (Pharmacovigilance Division)
Дания	Датское агентство по лекарственным средствам (The Danish Medicines Agency)	Отдел по безопасности применения лекарственных средств (Consumer safety Division)
Франция	Национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (National Agency for the Safety of Medicine and Health Products)	Центр фармаконадзора (Centre de pharmacovigilance)
Австрия	Австрийское агентство по охране здоровья и безопасности пищевых продуктов (Austrian Agency for Health and Food Safety)	Агентство лекарственных средств и медицинского оборудования (AGES Medicines and Medical Devices Agency – MEA)
Бельгия	Федеральное агентство по лекарственным средствам и товарам медицинского назначения (Federal Agency for Medicines and Health Products)	Центр фармаконадзора (The Belgian Centre for Pharmacovigilance for medicines for Human use (BCPH))

документе указаны производителями только для 37,30% препаратов; 74,05% его позиций относятся к списку ЖНиВЛП, при этом лишь 31,08% включены в аналогичный формуляр ВОЗ [20]. Несмотря на то, что за последние десятилетия ассортимент детских

лекарственных форм расширился, менее 50% препаратов имеет установленную эффективность и безопасность при применении у детей, что влечет за собой нерациональные назначения ЛП и приводит к большому числу госпитализаций (до 10%) в резуль-

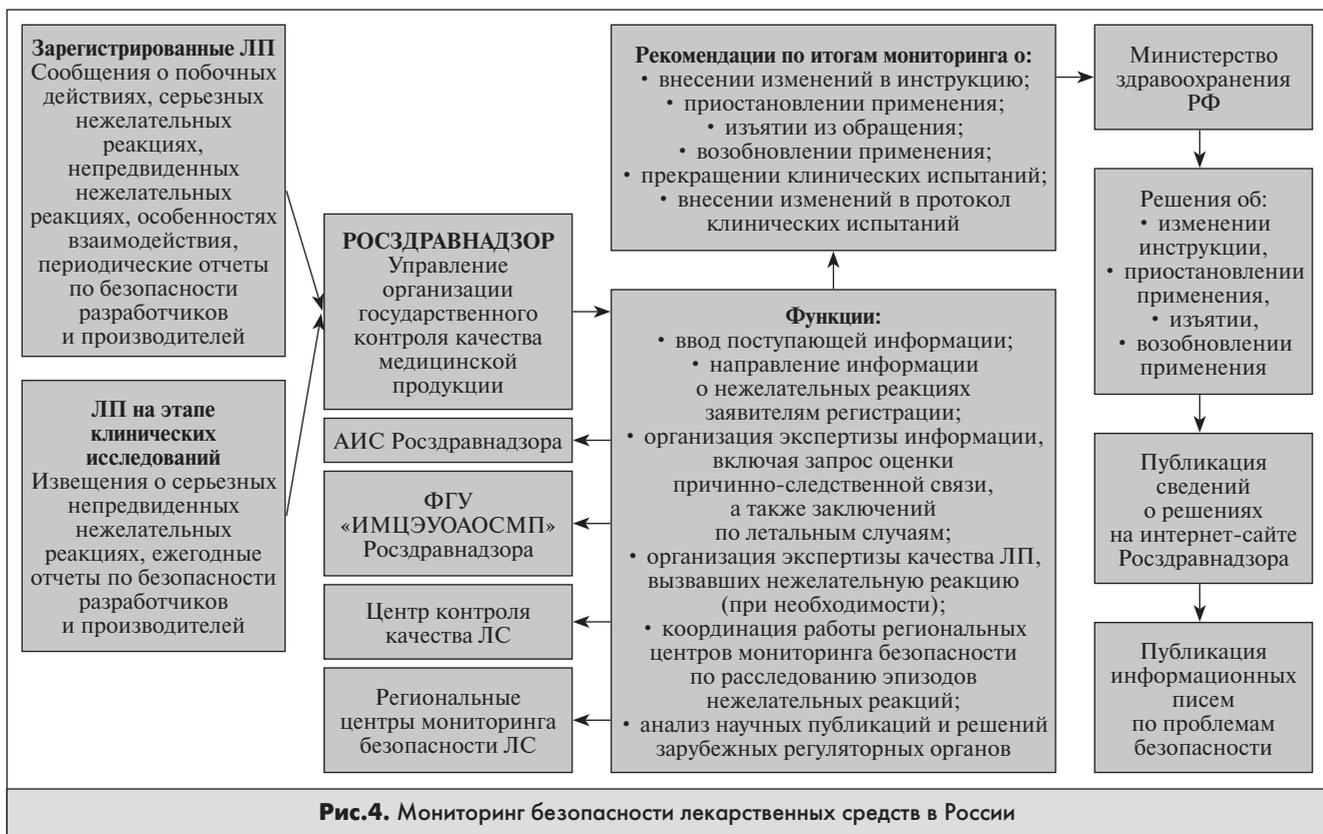


Таблица 2

## ЛИТЕРАТУРА

## КЛЮЧЕВЫЕ ВЕКТОРЫ «ТЕРАПИИ ВНЕ ИНСТРУКЦИИ»

Unlicensed	Off-label
Использование незарегистрированных в России ЛС, включая препараты, импортированные из других стран, где их применение разрешено	Применение ЛС по незарегистрированному показанию
Использование взрослых лекарственных форм зарегистрированных ЛС, не разрешенных к применению у детей	Использование ЛС с нарушением инструкции по их применению (доза, кратность применения, путь введения)
Неправильное использование разрешенной лекарственной формы (приготовление суспензии или раствора путем измельчения твердых форм, за исключением растворимых таблеток)	Назначение ЛС при наличии противопоказаний
Применение химических субстанций в качестве ЛС	Использование ЛС без учета возрастных ограничений
Применение ЛП, изготовленных в аптеке (неофициальная пропись)	—

тате медикаментозных осложнений [1, 11, 12, 15]. ЛС, инструкции по применению которых не подразумевают возможность их использования в педиатрии или недостаточно четко описывают правила их приема, относятся к категориям «Unlicensed» и «Off-label» (табл. 2) [15].

Подчеркнем, что модели регуляторной политики для терапии «вне инструкции» в международной педиатрической практике в достаточной степени гармонизированы и разрешают применение ЛП в рамках векторов «unlicensed» и «off-label» в следующих случаях: показание находится на регистрации; ребенок находится в угрожающем жизни состоянии; есть письменное согласие законных представителей; отсутствуют зарегистрированные по этим показаниям или в этой возрастной группе средства фармакологической коррекции; на основании научных данных есть основания прогнозировать лечебный или паллиативный эффект [4, 11, 15]. Обращают на себя внимание результаты исследований зарубежных авторов, указывающие на максимальный риск развития непредвиденных побочных реакций при использовании ЛП в педиатрии на фоне противопоказаний, назначении ЛС по незарегистрированному показанию, а также изменению рекомендованного пути введения [10–12, 15].

Таким образом, разработка и оценка эффективности национальной модели фармаконадзора требует взвешенного и обоснованного подхода с учетом доступности информации, оперативности и качества ее формирования, а также гармонизации с нормами международной практики. При этом система пострегистрационного мониторинга побочных реакций лекарственных препаратов для педиатрии требует особого внимания, поскольку клинических исследований в детской популяции было явно недостаточно.

1. European Medicines Agency (EMA) (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu>
2. Gudzenko O.P., Nemyatykh O.D., Basakina I.I. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects. *The Pharma Innovation Journal*, 2014; 2 (12): 36–41.
3. Guidance for industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Availableat (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.fda.gov>
4. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M.J., Saano S. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J.Clin.Pharm.Ther.*, 2009; 34 (3): 277–87.
5. Автоматизированная система внесения сведений «Фармаконадзор» (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru>
6. Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М.: Эксмо, 2008; 256.

7. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и педиатрический формуляр лекарственных средств. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2011; 2: 50–2.
8. Баранова А.А. Российский национальный педиатрический формуляр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 912.
9. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Е., Лепехин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 976.
10. Грацианская М.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Проблема «off-label» назначений в педиатрическом стационаре: опыт РДКБ. *Детская больница*, 2012; 4: 42–5.
11. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Использование лекарств в педиатрии: есть ли проблемы? *Медицинские технологии. Оценка и выбор*, 2011; 2: 38–41.
12. Кутехова Г.В., Лепехин В.К., Романов Б.К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике. *Ведомости НЦЭСМП*, 2012; 3: 23–7.
13. Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Переверзев А.П. Надлежащая практика фармаконадзора в США и Европейском союзе. *Безопасность и риск фармакотерапии*, 2004; 4: 23–8.
14. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л. и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*, 2014; 3: 54–61.
15. Рачина С.А., Белохвостова А.С., Жаркова Л.П., Коновалова Л.В. Распространенность применения «unlicensed» и «off label» лекарственных средств в педиатрической практике г. Смоленска. *Педиатрическая фармакология*, 2010; 10 (4): 56–60.
16. Титов А.Р., Пастернак Е.Ю., Асецкая И.Л. и др. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии. *Безопасность и риск фармакотерапии*, 2015; 2: 12–22.
17. Федеральный портал проектов нормативных правовых актов (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://regulation.gov.ru/projects>
18. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе. *Качественная клиническая практика*, 2013; 3: 40–5.
19. Центр экспертизы безопасности лекарственных средств. Основные задачи ЦЭБЛС (Электронный ресурс). Режим доступа: <http://www.regmed.ru>
20. Якимова Ю.Н. Современные проблемы функционирования формулярной системы в педиатрической практике. *Бюллетень медицинских интернет конференций*, 2013; 3 (12).

Поступила 14 июня 2016 г.

## PHARMACOVIGILANCE SYSTEM: INTERNATIONAL EXPERIENCE AND PROSPECTS IN RUSSIA

Professor I.A. Narkevich, PhD; O.D. Nemyatykh, PhD; E.V. Kuldyrkaeva, PhD; V.E. Shumlyanskaya, PhD; D.D. Siukaeva

*Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376*

## SUMMARY

The paper comparatively analyzes central vectors for regulating the activities to prevent and monitor adverse drug reactions in global practice. Special attention is paid to the safety issues of therapy and to the effectiveness-provided monitoring system for adverse drug reactions in pediatric practice. The regulatory policy models have been established to be based on a balanced and scientifically sound approach determined by the unpredictability of consequences of uncontrolled drug use.

**Key words:** pharmacovigilance, drug, pharmaceutical market.

## REFERENCES

1. European Medicines Agency (EMA) (Electronic resource). Access mode: <http://www.ema.europa.eu>
2. Gudzenko, O.P. Nemyatykh O.D., Basakina I.I. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects. *The Pharma Innovation Journal.*, 2014; 2 (12): 36–41.
3. Guidance for industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. Available at (Electronic resource). Access mode: <http://www.fda.gov>
4. Lindell-Osuagwu L., Korhonen M.J., Saano S. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J.Clin.Pharm.Ther.*, 2009; 34 (3): 277–7.
5. Regulatory framework for federal service for surveillance in healthcare (Electronic resource). Access mode: <http://www.roszdravnadzor.ru> (in Russian)
6. Astakchova A.V., Lepakchin V.K. Adverse reactions and drug safety monitoring. Moscow: Eksmo, 2008; 256 (in Russian).
7. Baranov A. A., Tatochenko V. K., Namazova-Baranova L.S. et al. Rational pharmacotherapy in pediatrics and a pediatric formulary of medicines *Medical technologies. Assessment and choice.*, 2011; 2: 50–2 (in Russian).
8. Baranova A.A. Russian national pediatric formulary. Moscow: GEOTAR-media, 2009; 912 (in Russian).
9. Belousov Yu.B., Kukes V.E., Lepakchin V.K., Petrov V.I. Clinical Pharmacology: national leadership. Moscow: GEOTAR-media, 2009; 976 (in Russian).
10. Gracianskaya M.N., Bologov A.A., Kostyleva M.N., Postnikov S.S. The problem of «off-label» prescriptions in pediatric hospital: experience RDKB. *Detskaya bol'nica*, 2012; 4: 42–5 (in Russian).
11. Zyryanov S. K., Belousov Yu.B. Drug use in paediatrics: are there any problems? *Medical technologies. Assessment and choice*, 2011; 2: 38–41 (in Russian).
12. Kufekchova G.V., Lepakchin V.K., Romanov B.K. Identify prescribing violations instructions prescriptions (off-label) in pediatric practice. *Vedomosti NCE'SMP*, 2012; 3: 23–7 (in Russian).
13. Merkulov V.A., Bunyatyan N.D., Pereverzev A.P. Good Pharmacovigilance Practice in the United States and the European Union. *Safety and risk pharmacotherapy*, 2004; 4: 23–8 (in Russian).
14. Murashko M.A., Parkhomenko D.V., Asetskaya I.L. et al. The role and practice of pharmacovigilance in the Russian healthcare. *Bulletin Roszdravnadzor*, 2014; 3: 54–61 (in Russian).
15. Rachina S.A., Belokhvostova A.S., Zharkova L.P., Konovalova L.V. Extent of unlicensed and off-label drug use in the pediatric practice of Smolensk. *Pediatric pharmacologist*, 2010; 10 (4): 56–60 (in Russian).
16. Titov A.R., Pasternak E.Y., Asetskaya I.L. et al. On the safety of antibacterial drugs used in pediatrics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2015; 2: 12–22 (in Russian).
17. The federal portal of normative legal acts (Electronic resource). Access mode: <http://regulation.gov.ru/projects> (in Russian).
18. Hoseva E.N., Morozova T.E. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 2013; 3: 40–5 (in Russian).
19. Centre of Expertise for drug safety. The main objectives of TSEBLS (Electronic resource). Access mode: <http://www.regmed.ru> (in Russian).
20. Yakimova Yu.N. Current problems in the functioning of the formulary system in pediatric patients. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2013; 3 (12) (in Russian).