

УДК 615.1

ФАРМАКОНАДЗОР КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Крашенинников А. Е.¹, Матвеев А. В.^{1,2}

¹Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», 127051, Россия, Москва, ул. Малая Сухаревская, пл. д. 2, стр. 2.

²Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

Для корреспонденции: Крашенинников Анатолий Евгеньевич, кандидат фармацевтических наук, генеральный директор, АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», e-mail: anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

For correspondence: Krasheninnikov E. Anatoly, Phd, Chief of ANCO “National research center of Pharmacovigilance”, e-mail: Anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Information about authors:

Krasheninnikov A. E., <https://orcid.org/0000-0003-7791-6071>

Matveev A. V., <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>

РЕЗЮМЕ

Становление и развитие современной международной системы фармаконадзора происходило не сразу, а поэтапно – от появления первых региональных институтов, таких как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (1862 г.), до формирования интернациональных систем мониторинга данных о нежелательных реакциях (Международный центр по мониторингу безопасности лекарственных средств), от локальных регуляторных актов, например, английского закона «О фальсификации пищевых продуктов и напитков» (1860), до принятия международных правовых стандартов, таких как «Надлежащая практика фармаконадзора». Целью нашего исследования явилось обобщение доступной информации и выделение ключевых этапов в формировании и дальнейшем совершенствовании мировой системы фармаконадзора, определение трендов и перспектив ее развития. В рамках исследования были изучены основные этапы возникновения и становления системы обеспечения лекарственной безопасности, показаны географические центры развития системы фармаконадзора (Великобритания, США, Швеция) и описаны ключевые институты, задействованные в реализации систем обеспечения лекарственной безопасности на фармацевтическом рынке (CIOMS, ICH, WHO UMC). В частности, мы выделили такие ключевые этапы становления фармаконадзора: 1) формирование отдельных локальных институтов; 2) создание мирового института учета и анализа случаев развития нежелательных лекарственных реакций; 3) интеграция систем фармаконадзора разных стран и гармонизация законодательных актов между собой. Кроме того, в обзоре показаны события, значительно повлиявшие на становление институтов изучения безопасности лекарственных средств и на разработку методов, используемых специалистами по фармаконадзору. Особое внимание уделено общественным организациям, осуществляющим подготовку кадров для регуляторных агентств, академической среды и фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; побочные эффекты; база данных.

PHARMACOVIGILANCE AS AN EFFECTIVE TOOL FOR IMPROVING QUALITY MANAGEMENT OF PHARMACEUTICAL ACTIVITIES: STAGES OF DEVELOPMENT AND PERSPECTIVES

Krasheninnikov A. E.¹, Matveev A. V.^{1,2}

¹ANCO “National research center of Pharmacovigilance”, Moscow, Russia

²Crimea medical academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Russia

SUMMARY

There are a few stages in development of global pharmacovigilance system. These stages include evolution from establishment of first regional institutions such as Food and Drug Administration in USA in 1862 to formation of international systems for adverse drug reactions monitoring (i.e. WHO collaborating center in Sweden – Uppsala Monitoring Center); from local regulatory acts, such as Adulteration of Food and Drink Act in Great Britain in 1860 to international regulatory standards (Good Pharmacovigilance Practice or GVP). The aim of the study was to review available literature and determine the milestones in formation and further development of global pharmacovigilance, find trends and define perspectives. We have established the basic stages, processes, factors and main geographical centers (United Kingdom, USA, Sweden etc.) associated with development of the pharmacovigilance system. Particularly, we propose the following milestones: firstly, formation of separate regional institutions; secondly, establishment of global organi-

zations for analysis, storage and interchange of drug safety information, and lastly, integration of pharmacovigilance systems of different countries into one common system for several states (such as EMA) and harmonization of pharmaceutical legislation. In addition, we have described the most important institutions playing key roles in ensuring drug safety at a global level (CIOMS, ICH, WHO UMC and others). We have shown events and cases that have significantly affected development of drug safety institutions and legislation, as well as ones that have resulted in development of current methodology used in pharmacovigilance. Particular attention was paid to public non-commercial organizations playing important roles in training drug-safety specialists for regulatory organizations, academic institutions and pharmaceutical companies.

Key words: pharmacovigilance; adverse reactions; side effects; drug safety.

Известно, что применение лекарственных препаратов в современной клинической практике сопровождается риском развития побочных эффектов, причиной которых во многих случаях является недостаточно установленный производителем уровень лекарственной безопасности [1]. Применение таких препаратов в 19,8 % случаев может сопровождаться нежелательными реакциями у потребителей, при этом 72,6 % из них относятся к категории серьезных [2]. Несмотря на высокий уровень опасности серьезных нежелательных реакций и наличия риска летального исхода вследствие их применения, доказано, что в 68 % случаев они предотвратимы [3]. Предотвратимость нежелательных реакций применения лекарственных препаратов, а также растущее стремление общества минимизировать риски применения лекарственных средств являются основной движущей силой развития системы фармаконадзора.

Термин «фармаконадзор», предложенный еще в середине 70-х годов французской группой фармакологов и токсикологов, определялся как спектр мероприятий, способствующих «оценке риска побочных эффектов, потенциально связанных с лечением лекарствами» [4].

Мировая система фармаконадзора с момента своего зарождения претерпела несколько этапов становления и развития технологий надзора за лекарственной безопасностью. Условно можно выделить следующие этапы:

- первый этап – формирование отдельных локальных институтов изучения лекарственной безопасности;
- второй этап – зарождение мирового института фармаконадзора;
- третий этап – интеграция систем фармаконадзора разных стран и гармонизация законодательных актов (таблица 1).

Таблица 1

Этапы развития глобальной системы фармаконадзора

Этап	Период	Географические центры
Формирование локальных институтов изучения лекарственной безопасности	1848 г.	Великобритания
	1874 г.	Великобритания
	1862 г.	США
	1906 г.	США
Формирование мирового института фармаконадзора	1949 г.	ВОЗ, ЮНЕСКО, 49 организаций-членов
Интеграция систем фармаконадзора разных стран	1967 г.	ВОЗ
	1978 г.	г. Уппсала (Швеция)
	1984 г.	США
	1992 г.	Великобритания
	1993 г.	Великобритания

В числе первых вклад в становление системы фармаконадзора внесла Великобритания, создав в 1848 году комитет, целью которого было сообщать о смертельных случаях, вызванных анестезией в Британии и ее колониях. В числе первых, вклад в становление национальной системы фармаконадзора был внесен

Великобританией через создание в 1848 году комитета, целью которого было сообщать о смертельных случаях, вызванных анестезией в Британии и ее колониях. Созданию комитета предшествовала смерть в 1848 году 15-летней девочки, перенесшей хлороформную анестезию для удаления вросшего ногтя на нижней конеч-

ности [5, 6]. Именно в этот период происходит зарождение технологии информирования потребителей и профессионального сообщества о безопасности использования лекарственного препарата, которая заключалась в виде опубликованного трактата по хлороформу [6].

Рост известных общественности случаев о развитии серьезных нежелательных реакций на лекарственные препараты, а также результаты исследовательской работы в 1850 году команды врачей (Томаса Уокли и Артура Хилл Хассалл), доказавших факты фальсификации лекарственных продуктов, послужили катализатором принятия первых законодательных актов системы фармаконадзора. В Британии в 1860 году принимается закон «О фальсификации пищевых продуктов и напитков» (*Adulteration of Food and Drink Act 1860*), пересмотренный и дополненный процедурой назначения публичных экспертов в 1872 году. В 1875 году разрабатывается Закон «О продаже пищевых продуктов и лекарств» (*Sale of Food and Drugs Act 1875*), а также создается общество общественных аналитиков (*Society of Public Analysts*). Все эти меры позволили графствам и районам Лондона проводить эффективные мероприятия по обеспечению продовольственных стандартов и безопасности лекарственных средств [7, 8].

Положительный регуляторный опыт Английского правительства в становлении системы фармаконадзора был перенят Соединенными Штатами Америки, в которых в 1862 году было создано одно из наиболее авторитетных в настоящее время регуляторных агентств – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (*U.S. Food and Drug Administration (FDA)*), а затем в 1906 году был принят Закон «О качестве пищевых продуктов и медицинских препаратов» (*Pure Food and Drug Act of 1906*) [7, 9, 10].

По мере развития фармацевтической индустрии и обнародования резонансных фактов летальных исходов вследствие развития нежелательных реакций, FDA были предоставлены дополнительные полномочия, например, одобрение лекарственных препаратов до внедрения их на американский рынок и обеспечение контроля безопасности уже применяемых лекарственных средств.

Переход от нарастающего числа локальных институтов фармаконадзора к мировому формату состоялся в 1949 году и связан с формированием Совета Международных организаций в области медицинских наук (*Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*), неправительственной организации, созданной совместно ВОЗ и ЮНЕСКО с мандатом на сотрудничество с ООН [13, 14]. Се-

годня CIOMS включает 49 международных, национальных и ассоциированных организаций – членов. CIOMS реализует практику фармаконадзора и предоставляет международную площадку для обсуждения и выработки рекомендаций по передаче информации о безопасности между регуляторами и фармацевтической промышленностью [15].

Внедрение в 1953 г. системы мониторинга побочных реакций в виде отчетов о неблагоприятных реакциях при применении лекарственных средств и рост обеспокоенности стран к проблеме безопасности лекарственных средств вследствие «Талидомидовой трагедии» способствовали переходу к третьему этапу становления системы фармаконадзора – национальной интеграции. Инициатором объединения методов и технологий практической работы в области фармаконадзора выступила Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), предложив в 1967 году в своей резолюции Всемирной Ассамблеи Здравоохранения WHA 20.51 реализацию пилотного исследовательского проекта по международному мониторингу побочных реакций лекарств. Также рассматривалась перспектива дальнейшей организации международного Центра по международному мониторингу безопасности лекарственных средств в г. Александрия (штат Вирджиния, США). Программа ВОЗ, заработав в 1968 году, стала основой современного подхода к мониторингу данных о безопасности лекарственных препаратов; она подразумевает использование максимально возможного количества источников и предоставление информационной консолидированной базы данных о нежелательных реакциях, выявленных в мире.

Второе рождение Центр международного мониторинга лекарств ВОЗ претерпел в 1978 г., когда он был реорганизован в Международный центр по мониторингу безопасности лекарственных средств и перенесен в г. Упсала в Швеции (*Uppsala Monitoring Centre (UMC)*) [16]. Приоритетной задачей нового Центра мониторинга стало управление международной базой данных извещений о нежелательных лекарственных реакциях, полученных от национальных центров, которая получила название *VigiBase* [17].

Развитие системы мониторинга данных о безопасности ЛС не могло пройти без совершенствования системы подготовки специалистов здравоохранения и развития научно-исследовательских инициатив в области фармаконадзора. В 1984 году создается Международное общество фармакоэпидемиологии (*International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)*), а в 1992 году – Европейское, а позднее и Международное общество фармаконадзора (*ESoP*, затем

ISoP), в 1993 г. учреждается специализированный независимый институт Европейского Союза (ЕС) – Европейское Агентство по оценке лекарственных препаратов (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – EMEA).

Момент появления данных институтов многими экспертами рассматривается как официальное введение фармакологического надзора в академическую сферу и окончательного осознания значимости фармаконадзора большинством стран. [15, 18].

ВЫВОДЫ

Эволюция международной системы фармаконадзора формировалась под влиянием как широко известных («талидомидовая трагедия»), так и малоизвестных (токсичность хлорамфеникола, ингибиторов моноаминоксидазы, антиартритных препаратов (фенилбутазон, оксифенбутазон, нифеназон, индометацин) и анальгетиков) общественности случаев возникновения серьезных нежелательных реакций [19].

Интенсивное развитие фармацевтического рынка нуждается в однонаправленном и симметричном совершенствовании инструментов надзора за лекарственной безопасностью на международном уровне, поскольку эта система затрагивает социальные и экономические аспекты развития всех без исключения государств. По оценке экспертов, только в Соединенных Штатах Америки размер ущерба от заболеваемости и смертности, связанной с побочными реакциями лекарств, составляет более 75 миллиардов долларов США ежегодно, и эта сумма постоянно увеличивается [20].

Понимание социальной значимости проблемы лекарственной безопасности способствовало консолидации усилий большинства стран и формированию единой системы фармаконадзора под эгидой ВОЗ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева Е. В., Феоктистова Ю. В., Поддубный Е. А., Шмыкова И. И., Гончарова Р. К. Фармакоэпидемиология и фармаконадзор у беременных: опыт региональной службы клинической фармакологии. Гинекология. 2013; 15(4): 52–5.
2. Жамалиева Л. М., Мусина А. З., Смагулова Г. А., Сейтмаганбетова Н. А. и др. Распространенность потенциально неблагоприятных лекарственных взаимодействий в больницах западного Казахстана. Экология человека. 2017; 4: 51–7.
3. Лепяхин В. К., Астахова А. В., Торопова И. А. Роль Научного Центра Экспертизы Средств Медицинского Применения Минздравсоцразвития России в обеспечении безопасности фармакотерапии в России. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011; 1: 36–9.
4. Mazzitello C., Esposito S., De Francesco A.E., Capuano A. et al. Pharmacovigilance in Italy: An overview. J Pharmacol Pharmacother. 2013 Dec; 4(Suppl1): S20–S28.
5. Campbell J.E., Gossell-Williams M., Lee M.G. A Review of Pharmacovigilance. West Indian Med J. 2014; Dec; 63(7): 771–774.
6. Ramsay M. A.E. John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006 Jan; 19(1): 24–28.
7. Jakimo A. L. Navigating the U.S. Food and Drug Administration's Regulatory Science Initiative: An Imperative for Stem Cell Research and Regenerative Medicine Advocates Stem Cells Dev. 2013 Dec 1; 22(Suppl 1): 73–78.
8. Watson K. D. Medical and Chemical Expertise in English Trials for Criminal Poisoning, 1750–1914. Med Hist. 2006 Jul 1; 50(3): 373–390.
9. Неробеев В. Д., Неробеев Д. В. Бизнес–схемы мошенничества в медицине и фармации. Новости медицины и фармации. 2013;8(456):24–26.
10. Donohue J. A History of Drug Advertising: The Evolving Roles of Consumers and Consumer Protection. Milbank Q. 2006 Dec; 84(4): 659–699.
11. Ross J. S., Kesselheim A. S. FDA Policy and Cardiovascular Medicine. Circulation. 2015 Sep 22; 132(12): 1136–1145.
12. Nasr A., Lauterio T.J., Davis M.W. Unapproved drugs in the United States and the Food and Drug Administration. Adv Ther. 2011 Oct; 28(10): 842–56.
13. Караева М. М. Анализ CIOMS-отчетов с летальным исходом на примере одной фармацевтической компании в Кыргызстане. Приоритетные научные направления: от теории к практике. 2016; 25–2: 7–11.
14. Sciences reporting Adverse Drug Reactions. Definitions of Terms and Criteria for their Use. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. - 170 p. Available at: http://www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf. Accessed 11 June 2017.
15. The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. United Kingdom: World Health Organization, 2002. – 52 p. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/#Js4893e>. Accessed 11 June 2017.
16. Venulet J., Helling-Borda M. WHO's International Drug Monitoring - The Formative Years, 1968-1975. Drug Serf 2010; 33 (7): e1–e23.
17. Adverse Drug Reactions Monitoring. The World Health Organization. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/. Accessed 11 June 2017.

18. Говорков А. В. Система организации фармакологического надзора в странах ЕС. Вакцинация: Поствакцинальные реакции и осложнения. 2000; 4(10). Доступно по: <https://medi.ru/info/6637/>. Ссылка активна на 11.06.2017.

19. Doll R. Recognition of Unwanted Drug Effects. *British Medical Journal*. 1969; 2: 69-76.

20. Ahmad S.R. Adverse Drug Event Monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med*. 2003 Jan; 18(1): 57-60.

REFERENCES

1. Yeliseeva E.V., Feoktistova Yu. V., Poddubniy E.A., Shmykova I.I., Goncharova R.K. Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance in pregnant women: the experience of regional service of Clinical Pharmacology. *Ginekologiya*. 2013; 15(4): 52-5.

2. Jamalieva L.M., Musina A.Z., Smagulova G.A., Seitmaganbetova N.A. et al. Prevalence of potentially dangerous drug interactions in hospitals of Western Kazakhstan. *Ecology of Human*. 2017; 4: 51-7.

3. Lepakhin V.K., Astahova A.V., Toropova I.A. The role of Scientific Center for Expertise of Medical Products of Ministry of Health and Social Development of Russia in ensuring of safety of pharmacotherapy in Russia. *Statements of Scientific Center for Expertise of Medical Products*. 2011; 1: 36-9.

4. Mazzitello C., Esposito S., De Francesco A.E., Capuano A. et al. Pharmacovigilance in Italy: An overview. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013 Dec; 4(Suppl1): S20-S28.

5. Campbell J.E., Gossell-Williams M., Lee M.G. A Review of Pharmacovigilance. *West Indian Med J*. 2014; Dec; 63(7): 771-774.

6. Ramsay M. A.E. John Snow, MD: anaesthetist to the Queen of England and pioneer epidemiologist. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006 Jan; 19(1): 24-28.

7. Jakimo A. L. Navigating the U.S. Food and Drug Administration's Regulatory Science Initiative: An Imperative for Stem Cell Research and Regenerative Medicine Advocates *Stem Cells Dev*. 2013 Dec 1; 22(Suppl 1): 73-78.

8. Watson K. D. Medical and Chemical Expertise in English Trials for Criminal Poisoning, 1750-1914. *Med Hist*. 2006 Jul 1; 50(3): 373-390.

9. Nerobeev V. D., Nerobeev D. V. Business schemes of fraud in medicine and pharmacy. *News of medicine and pharmacy*. 2013; 8(456): 24-26.

10. Donohue J. A History of Drug Advertising: The Evolving Roles of Consumers and Consumer Protection. *Milbank Q*. 2006 Dec; 84(4): 659-699.

11. Ross J. S., Kesselheim A. S. FDA Policy and Cardiovascular Medicine. *Circulation*. 2015 Sep 22; 132(12): 1136-1145.

12. Nasr A., Lauterio T.J., Davis M.W. Unapproved drugs in the United States and the Food and Drug Administration. *Adv Ther*. 2011 Oct; 28(10): 842-56.

13. Karaeva M. M. Analysis of CIOMS-reports with lethal outcomes by the example of one pharmaceutical company in Kyrgyzstan. *Foreground scientific trends: from theory to practice*. 2016; 25-2: 7-11.

14. Sciences reporting Adverse Drug Reactions. Definitions of Terms and Criteria for their Use. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999. - 170 p. Available at: http://www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf. Accessed 11 June 2017.

15. The importance of pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products. United Kingdom: World Health Organization, 2002. - 52 p. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/#Js4893e>. Accessed 11 June 2017.

16. Venulet J., Helling-Borda M. WHO's International Drug Monitoring - The Formative Years, 1968-1975. *Drug Serf* 2010; 33 (7): e1 -e23.

17. Adverse Drug Reactions Monitoring. The World Health Organization. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/advdrugreactions/en/. Accessed 11 June 2017.

18. Govorkov A. V. System of organization of pharmacovigilance in EU countries. Vaccination: post-vaccinal reactions and complications. 2000; 4(10). Available at: <https://medi.ru/info/6637/>. Accessed 11.06.2017.

19. Doll R. Recognition of Unwanted Drug Effects. *British Medical Journal*. 1969; 2: 69-76.

20. Ahmad S.R. Adverse Drug Event Monitoring at the Food and Drug Administration. *J Gen Intern Med*. 2003 Jan; 18(1): 57-60.