

# Оценка эффективности и безопасности лекарственных средств

## РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### ■ Лекарства могут ухудшить здоровье

Регламент лекарственных средств — это оценка отношения польза-риск. Лекарственное вещество — это химическое соединение, применяемое для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций организма (табл. 3.1). Лекарственный препарат — это одно или несколько лекарственных веществ, соединенных с фармакологически неактивными субстанциями, обеспечивающими их стабильность, вкус и удобство в использовании. Лекарственное вещество взаимодействует с тканями и органами и изменяет их функцию, но его эффекты не всегда желательны. Применение любого лекарства потенциально опасно, а вероятность причинения лекарством какого-либо специфического вреда и есть риск. Вероятность можно оценить в эксперименте, при наблюдении или априорно (см. рис. 3.2).

Лекарства применяют с различными целями (см. табл. 3.1).

### ■ Регламент нужен для обеспечения эффективности, безопасности и химической чистоты лекарственных препаратов

Разработаны различные методы оценки эффективности и безопасности лекарств. В большинстве стран государственные органы регулируют как оценку, так и оборот лекарственных препаратов. В этом процессе различают два основных регулирующих этапа: утверждение клинических исследований нового препарата и разрешение на его реализацию. Основными целями регулирования являются:

- защита населения при столкновении интересов потребителей и фармацевтических компаний, ориентированных на получение прибыли;
- применение стандартов доказательства эффективности и приемлемой безопасности, что позволяет обеспечить практикующих врачей достаточно изученными лекарственными препаратами;
- обеспечение получения лекарственного препарата с приемлемой чистотой и стабильными физико-химическими свойствами после производственного процесса;
- контроль доступа населения к некоторым лекарствам, особенно к вызывающим привыкание.

Регулирование оборота лекарств было начато в США в 1906 г. с издания «Закона о доброкачественности пищевых продуктов и медицинских препаратов». Этот закон затрагивал только чистоту лекарств и был издан в ответ на публичное раскрытие фактов нечистоплотности и небрежности при изготовлении пищевых и лекарственных препаратов. Позднее трагедия с сульфаниламидами привела к созданию Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA). Права FDA и регулирующих органов были расширены в 1960 г. после трагедии с талидомидом в Европе. Закон был дополнен требованием о необходимости получения в клинических исследованиях научно обоснованных доказательств безопасности и эффективности нового лекарственного средства до разрешения его оборота.

Необходимо помнить, что, хотя строгие нормы безопасности и эффективности являются главной целью регулирования оборота лекарств, никакая система регулирования не гарантирует отсутствие вреда от применения какого-либо препарата. Некоторые

**Таблица 3.1 Примеры различного использования лекарственных средств**

Для предотвращения заболеваний (профилактика)	Вакцины, например коклюшная вакцина Противомаларийные средства, такие как хлорохин
Для диагностики заболеваний	Синтетический адренокортикотропный гормон для оценки недостаточности надпочечников Сульфат бария в гастроэнтерологии Иоксагат в ангиографии
Для лечения заболеваний Симптоматическая терапия	Ацетаминофен при головной боли Метоклопрамид при тошноте
Этиотропная терапия	Пенициллин G для лечения стрептококковой инфекции
Для изменения физиологических функций	Оральные контрацептивы



эффекты слишком редки, чтобы быть замеченными при исследовании лекарства с участием нескольких сотен или тысяч пациентов. Но отсрочка утверждения лекарства может привести к тому, что многие пациенты не получат нужное лекарство вовремя.

Таким образом, разработка и регламент лекарственных средств — это оценка относительного риска и пользы, которая не является абсолютной. Регламент не устраняет побочные эффекты применения лекарств, а лишь позволяет установить с определенной математической точностью риск и эффективность препарата. Регламентирование также привело к получению универсальной информации, которая всегда доступна для клиницистов, оценивающих достоинства новых препаратов по сравнению с существующими терапевтическими средствами. Врач должен владеть знаниями, необходимыми для правильного назначения лекарства, и отвечать за возможный риск, а регламент должен оказывать ему помощь в принятии решения.

Изучение лекарственных средств начинают с исследований на животных и продолжают в клинических условиях. С 1990-х гг. были приняты более унифицированные требования к разработке лекарств в США, Европе и Японии путем объединения различных методов. Рекомендации International Conference on the Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use стали действующим международным руководством по разработке и регулированию лекарственных средств для оценки научных и технических аспектов процесса утверждения лекарств. Эта

работа официально санкционирована несколькими организациями, включая Европейскую комиссию Евросоюза (European Commission of the European Union), Министерство здравоохранения и благополучия Японии (Ministry of Health and Welfare of Japan), FDA США, а также несколькими международными научными обществами. Рекомендации утверждены и приняты руководящими органами в качестве правил производства, методов оценки аналитических работ, химической и физической стабильности продукции, проведения доклинических и клинических испытаний, установления безопасности и эффективности препаратов. Таким образом, государственные органы:

- устанавливают необходимые правила проведения клинических наблюдений применения новых лекарственных средств на основе данных, полученных в исследованиях на животных;
- устанавливают правила производства и критерии чистоты лекарств, чтобы состав и количество каждого соединения были точными;
- в определенной степени ограничивают заявления, используемые в рекламе, и перечень состояний, при которых препарат может быть назначен.

### ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Между моментами создания нового лекарства и демонстрации его клинической эффективности и адекватной безопасности можно выделить несколько этапов (рис. 3.1). Этап первоначальной

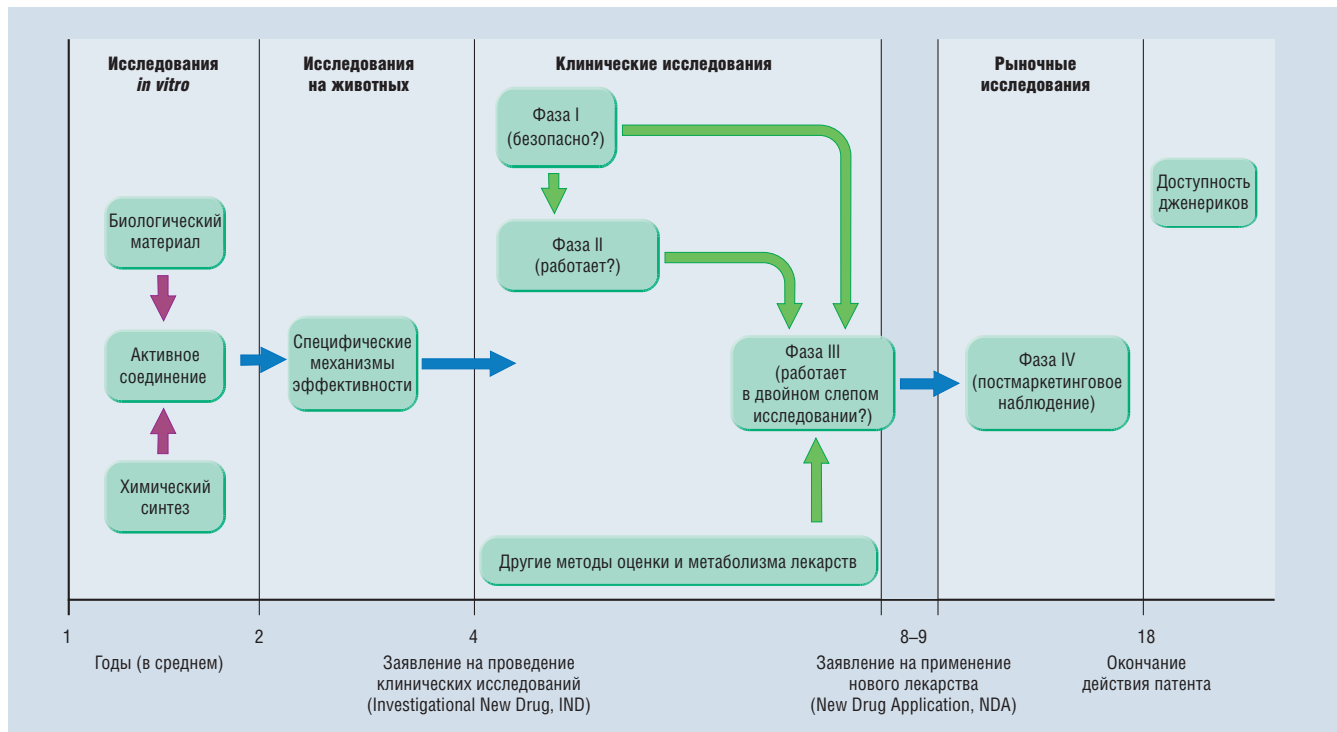


Рис. 3.1 Процесс разработки и оценки лекарства для вывода на рынок США. Некоторые требования для препаратов, используемых для лечения жизнеугрожающих заболеваний, могут отличаться [Katzung BC. Basic and Clinical Pharmacology, 6th ed. New York: Appleton & Lange].



разработки обычно состоит в определении терапевтической цели (заболевание или состояние) или целевой молекулы, например рецептора, фермента и др., и последующем обнаружении основного химического соединения, т.е. вещества с характерным эффектом, необходимым для нового лекарства. В современных программах разработки лекарств чаще определяется целевая молекула, которая является ключевым звеном патологического процесса, и осуществляется поиск синтетических и природных соединений, действующих на эту молекулу. В дальнейшем пытаются разработать более подходящие соединения. Получение таких соединений — многократный процесс, включающий синтез похожих химических производных основного соединения. При разработке новых аналогов, чтобы получить требуемую эффективность, используют анализ взаимосвязи структура-активность (SAR или QSAR при количественной оценке).

Некоторые аналоги препаратов становятся объектами крупномасштабных фармакологических и токсикологических исследований для определения характеристик лекарств, которые могут получить одобрение для клинических исследований с участием пациентов. После серии клинических наблюдений полученные данные подаются в регулирующий орган для получения разрешения на реализацию нового лекарства. После этого с помощью различных методов собирают результаты клинического применения препарата. Этот процесс называют постмаркетинговыми наблюдениями (см. далее), которые регулируют менее строго, чем процедуры, необходимые до получения регистрации.

#### ■ Эксперименты на животных обеспечивают основу клинических наблюдений

Сведения о фармакологических эффектах лекарства *in vitro* и *in vivo* используют для предварительного заключения о его терапевтической ценности. Эти данные нужны для обоснования исследований на людях, поскольку без них не будет базы для оценки ожидаемой пользы и приемлемого риска нежелательных эффектов. Доклиническими исследованиями называют эксперименты *in vitro* и на животных, используемые для определения действия лекарства на уровне молекулы, клетки, определенной ткани или органа, оценки фармакологических свойств и изучения потенциальных терапевтических эффектов на животных моделях заболеваний человека. Исследования на животных также помогают изучить метаболизм и распределение лекарства в организме и разработать основные показания. Клинические исследования не могут быть продолжены, если не доказана безопасность лекарства. Для оценки возможной токсичности нового лекарства необходимы следующие исследования на животных:

- токсикологические исследования *in vitro* для оценки генетической и биохимической токсичности;
- оценка острой токсичности с изучением физиологических систем (сердечно-сосудистая, централь-

ная нервная, желудочно-кишечный тракт), кожи и слизистых (острое раздражение и возбуждение);

- оценка подострой и хронической токсичности;
- оценка канцерогенности;
- оценка репродуктивной токсичности;
- оценка генетической токсичности.

При изучении острой токсичности оценивают эффекты, возникающие через несколько часов или дней после однократного введения. При изучении хронической токсичности рассматривают эффекты после введения повторных доз в течение нескольких недель или месяцев.

Однако надежность данных, полученных на животных, для прогнозирования клинических результатов зависит от уровня клинической релевантности модели. Например, модель пневмонии, вызванной золотистым стафилококком, хорошо прогнозируема. Инфицирование организма одинаково и у людей, и у животных. Иммунологический ответ против бактерий и легочная патология у животных и человека очень схожи. Напротив, животные модели других заболеваний только косвенно имитируют заболевания человека и менее предсказуемы. Обычно возможность разработки животной модели связана с пониманием патофизиологии конкретного заболевания. В указанном примере непосредственная причина пневмонии хорошо известна, в то время как точная этиология многих заболеваний не определена.

#### ■ Изучение лекарства в клинике состоит из нескольких этапов

Клинические исследования начинаются после того, как собрано достаточное количество данных после исследований на животных в качестве обоснования для оценки нового лекарства в клинике и получения необходимого официального разрешения. Этапы разработки лекарства обозначают как фаза I, фаза II и фаза III. Фаза IV является этапом постмаркетинговых наблюдений и других пострегистрационных клинических исследований (см. рис. 3.1).

Фаза I включает первые клинические исследования с участием людей. Эти исследования проводят под очень строгим наблюдением, обычно они являются открытыми или одинарными слепыми (табл. 3.2) и определяют наименьшую допустимую дозу по токсичности. Дальнейшие исследования проводят с меньшими дозами. Обычно в таких исследованиях участвуют молодые здоровые мужчины. В дальнейшем их заменяют группой больных. Также в эту фазу получают первичные данные о фармакокинетике.

Фаза II начинается после определения диапазона допустимых доз и рассматривается как доказательство концепции. Этот этап проходит с участием больных, у которых новое лекарство должно проявить свой потенциальный эффект. Основная цель состоит в получении доказательств того, что новое лекарство эффективно, т.е. обладает эффектами, полученными в доклинических исследованиях. Иногда конечной точкой клинических наблюдений фазы II является



Таблица 3.2 Клинические исследования, терминология

Термин	Определение
Контрольная группа	Стандартная терапия (или плацебо при отсутствии стандартов), с которой сравнивают эффективность нового препарата
Рандомизированное исследование	Пациенты, участвующие в исследовании, имеют одинаковую возможность быть включенными в опытную или контрольную группу, а факторы, которые могут повлиять на результаты, одинаково распределены между двумя группами
Двойное слепое исследование	Ни врач, ни пациент не знают, получает ли данный пациент опытное или контрольное средство, что помогает избежать субъективизма
Одинарное слепое исследование	Врач знает, какой препарат назначен данному пациенту, но пациент не знает
Открытое исследование	Противоположно двойному слепому: и врач, и пациент знают, какое средство (опытное или контрольное) назначено и в какой дозе
Параллельные исследования	Одновременно оценивают как минимум две схемы, но пациенту назначают только один вид терапии
Перекрестные исследования	Пациенты получают каждый вид лечения последовательно и таким образом выступают в качестве контрольной группы для самих себя. Например, если лечение А оценивают относительно лечения В, то некоторые пациенты получают сначала А, потом В, а другие наоборот — сначала В, потом А. Так оценивают эффекты лекарственной терапии, а не порядка назначений
Конечная точка	Измеряют для оценки эффекта лекарства (например, нормализация артериального давления — конечная точка для оценки антигипертензивных средств, уменьшение боли — конечная точка для оценки анальгетиков)
Заместительная конечная точка	Результат лечения, который прогнозирует истинную цель терапии, не являясь этой целью (например, снижение размера опухоли в качестве заместителя выживаемости)

собственно терапия, в других случаях используют заместительные конечные точки исследований. Заместительная конечная точка прогнозирует или предположительно прогнозирует истинную конечную точку. Например, изучение лекарства при сердечной недостаточности может иметь истинную конечную точку при увеличении толерантности к нагрузке или выживаемости. Заместительная конечная точка для того же лекарства может быть уменьшением периферического сопротивления сосудов и улучшением сердечного выброса. Для лекарства, которое может предотвращать тромбообразование при ангиопластике, заместительной конечной точкой может быть ингибирование агрегации тромбоцитов, а истинной конечной точкой — уменьшение рестеноза.

Заместительная конечная точка наиболее удобна, когда она тесно связана с истинной конечной точкой. Так, например, заместительной конечной точкой является снижение артериального давления. Целью лечения гипертензии является снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций организма и почечной недостаточности как последствий гипертензии. Таким образом, снижение артериального давления — это заместительная конечная точка для уменьшения последствий гипертензии.

Другие цели фазы II состоят в определении фармакокинетики лекарства и связи между эффектом и концентрацией вещества в плазме, если это возможно. Также изучается влияние заболеваний печени и почек на выведение лекарства из организма, фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия нового лекарства с другими средствами, с которыми их могут назначать совместно.

Исследования в фазу II могут быть одинарными или двойными слепыми, параллельными или перекрестными, с использованием случайных выборок пациентов. В этнически разнородных популяциях, например в США, в фармакокинетических исследованиях иногда изучают особенности метаболизма лекарств у разных этнических групп. Этническая однородность является грубым усреднением генетической классификации. Возможно, в будущем более корректный подход к оценке путей метаболизма и клинических результатов будет состоять в классификации пациентов по их генетической предрасположенности к метаболизму лекарств. Тогда будет возможно предсказать, для какого генотипа лекарство будет более полезно, а для какого — токсично. Этот раздел фармакологии называют фармакогенетикой.

В фазу III устанавливают эффективность и безопасность нового лекарства. Если возможно, проводят контролируемые рандомизированные двойные слепые исследования, которые всегда параллельны. Планируемая модель и размер всех клинических наблюдений, особенно фазы III, основывают на статистических действиях, например рандомизации процедур, чтобы после окончания исследования получить веское заключение. Кроме того, популяционные исследования фазы III должны усреднять целевую популяцию для данного лекарства. В исследовании должны участвовать пациенты с различными проявлениями изучаемого заболевания. Распределение по этническим группам и полу должно отражать таковое в популяции. Наибольшее внимание уделяют изучению детей, за исключением случаев, когда это нецелесообразно, например при изучении лекарств для лечения таких заболеваний у пожилых, как болезнь Альцгеймера.



### Разработка лекарств является длительным процессом

- **Время от подачи заявки на регистрацию до его получения составляет от 6 мес до нескольких лет, чаще 1–2 года**
- **Процесс разработки лекарства до регистрации обычно занимает 6–10 лет**

## РЕГЛАМЕНТЫ ДЛЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### ■ Регламентирование и регистрация лекарств происходит за несколько этапов

Хотя в разных странах и на разных континентах процедуры различны, регламентирование лекарств везде направлено на обеспечение их эффективности и безопасности. Однако понятия «эффективность» и «безопасность» требуют пояснения. Внимание уделяется каждому из двух аспектов в зависимости от планируемого применения нового средства. Токсичность допускается у тех препаратов, которые имеют ценные эффекты при смертельных заболеваниях, лечение которых ограничено небольшим количеством препаратов, например при синдроме приобретенного иммунодефицита и онкологических заболеваниях. Но требования к безопасности слабых и средних анальгетиков будут совершенно другими: допустимы лишь минимальные и нетяжелые нежелательные эффекты. Некоторые государства уделяют больше внимания безопасности лекарственного средства, чем его эффективности. Регламентирование также необходимо, чтобы лекарственный препарат обладал адекватной чистотой, его химические и физические характеристики были подробно описаны, и он мог быть произведен на любом предприятии.

Как упоминалось ранее, процесс согласования необходим, чтобы сделать процесс регламентирования более универсальным, особенно между США и Европой. В настоящее время требования намного более универсальны, чем они были в середине и конце XX в.

### ■ В США лекарственные средства одобряет Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарств

В США фармацевтические компании подают доклинические данные в FDA в виде заявления на проведение клинических исследований. FDA отказывает или выдает разрешение на проведение клинических исследований с участием людей. По ходу клинических исследований фармацевтическая компания продолжает информировать FDA о процессе и любых нежелательных эффектах и/или токсичности. По окончании фазы III компания подает все доклинические и клинические данные в FDA в виде заявления на применение нового лекарственного средства. FDA рассматривает данные и решает, достаточна ли информация о

безопасности и эффективности для использования этого препарата при определенном заболевании.

Иногда FDA запрашивает совет у независимого консультативного совета клиницистов и ученых, обладающих соответствующей компетенцией. Чаще это происходит при разработке нового показания, когда рассматривается первый представитель нового класса препаратов или когда результаты программы разработки неясны. Заседания этого комитета открыты, и любое заинтересованное лицо может на них присутствовать. Если данных достаточно, FDA одобряет лекарство, при недостаточных данных FDA может потребовать проведения дополнительных клинических исследований. Во время процесса одобрения готовится инструкция к лекарственному препарату, в которой дана информация о фармакокинетике, эффективности и токсичности препарата, а также краткое описание ключевых клинических наблюдений.

FDA также одобряет процесс производства, включая стандарты химической природы и формулы лекарственного препарата. Как только это утверждено, компания может приступить к реализации препарата. Хотя FDA уполномочено одобрять реализацию препарата по конкретному показанию или группе показаний, оно не может регулировать его использование, если одобрение уже получено, т.е. врач может использовать препарат по неутвержденному показанию. Часто такое использование подкрепляется вескими доказательствами клинических наблюдений, которые по той или иной причине не были поданы в FDA. Иногда у препаратов с одним одобренным показанием результаты клинических наблюдений, необходимых для одобрения второго показания, появляются задолго до начала процесса одобрения. В этом случае нецелевое назначение препарата вполне оправдано.

Классическим примером такого назначения является использование пропранолола для лечения гипертензии. Этот  $\beta$ -блокатор был изначально одобрен в США для лечения стенокардии. Однако на основе фармакологических и клинических наблюдений была доказана его эффективность для снижения артериального давления у пациентов с гипертензией. Препарат использовали по этим показаниям в течение нескольких лет, пока шло его одобрение. Иногда нецелевые назначения сомнительны. За знание и суждения о доказательствах, необходимых для расширения сферы применения препарата, ответственность несет врач.



### В США информация в инструкции препарата должна быть одобрена FDA

- **Данные, подтверждающие одобрение**
- **Фармакологическое действие препарата**
- **Показания (т.е. одобренное использование) препарата**
- **Описание нежелательных эффектов**
- **Инструкция по дозированию**



■ **В Европе одобрение лекарственных препаратов происходит централизованно, а среди стран-участников ЕС — децентрализованно для универсальности**

В Европе после образования Европейского Союза (ЕС) процесс регулирования сильно изменился: в каждой стране предыдущий процесс одобрения был заменен на новый. В результате предварительные условия для одобрения лекарственных препаратов стали универсальными во всех странах ЕС.

По окончании клинической разработки препарата фармацевтическая компания может проводить либо централизованный, либо децентрализованный процесс одобрения лекарственного препарата (официально называемый «взаимное признание») в зависимости от коммерческих и политических мотивов, а также от рассматриваемого вещества.

**Централизованная процедура взаимного признания в ЕС**

При централизованной процедуре заявки подаются в Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Medicines Evaluation Agency, EMA), которое посылает заявки в Комитет по патентованным лекарственным препаратам (Committee on Proprietary Medicinal Products, CPMP). CPMP, состоящий из представителей всех стран-участников, назначает докладчика в конкретной стране. Члены агентства этой страны отвечают за предварительное рассмотрение. По окончании рассмотрения докладчик готовит сообщение по результатам и дает заключение о возможности одобрения. Затем сообщение предоставляется в CPMP, который может потребовать дополнительную информацию и задать дополнительные вопросы фармацевтической компании. В результате CPMP формулирует свое мнение и решение, принимаемое простым большинством голосов. Одобрение, полученное при централизованной процедуре, позволяет фармацевтической компании реализовывать препарат во всех странах ЕС. Инструкцией препарата в ЕС называют сводную характеристику препарата. Инструкция одинакова во всех странах-участниках, но она менее подробна, чем в США (последняя содержит больше деталей клинических наблюдений, необходимых для одобрения).

**Децентрализованная процедура взаимного признания в ЕС**

При децентрализованной процедуре заявка подается в одном государстве, называемом страной-поручителем. Регулирующий государственный орган рассматривает данные и выдает решение об одобрении заявки. Если страна-поручитель одобряет заявку, отчет рассылается в каждую из стран ЕС, в которой заявитель собирается реализовывать препарат. Эти государства могут либо принять отчет и тем самым одобрить заявку, либо отклонить его. В случае отклонения заявитель вправе отдельно инициировать одобрение в отклонившей отчет стране или обратиться в арбитраж CPMP. Решение CPMP

окончательно для всех стран-участников. Затем составляется универсальная сводная характеристика продукции для всех стран, которые одобрили заявку.

Нецелевые назначения препаратов в Европе возможны и иногда происходят, но они менее распространены, чем в США, поскольку регистрационные взносы за препараты в Европе больше связаны с процессом одобрения, чем в США.

■ **В Японии процесс одобрения происходит под контролем Министерства здравоохранения и благополучия и Центрального фармацевтического совета**

В Японии начало клинических наблюдений начинается с одобрения Министерства здравоохранения и благополучия (Ministry of Health and Welfare, MHW). Заявку на одобрение направляют в MHW после получения данных о клинических наблюдениях. MHW действует как регулирующий орган и направляет данные на рассмотрение в Центральный фармацевтический совет (Central Pharmaceutical Affairs Council). В этом Совете состоят эксперты из различных областей медицины и фармации, которые рекомендуют MHW решение, необходимое для одобрения.

В течение последних лет в японской системе оценки и одобрения лекарственных препаратов произошли изменения. Были сняты запреты на информацию о пациентах, не являющихся японцами (в фазу II и фазу III). Тем не менее на практике изучение нового лекарства с участием пациентов-японцев необходимо, поскольку японцы во многом (особенно биологически и по культуре) отличаются от европейцев или североамериканцев, поэтому для японцев нужны дополнительные серии наблюдений. Основной принцип тот же: оценка применения нового препарата у минорных этнических групп против доминантной популяции. Традиционно японцы проводят строго контролируемые слепые исследования, хотя это правило может изменяться в ходе процесса согласования.

США, ЕС и Япония рассматриваются в качестве мировых лидеров в области разработки новых лекарств. Этот процесс регулируется в той или иной степени в большинстве стран. Некоторые из них принимают заявки, поданные в Европе или США. Многие страны создают свои собственные правила, полностью или частично основываясь на решениях, принятых в США или Европе. Некоторые сразу принимают эти решения, в то время как другие остаются более независимыми, используя решения лишь как подход к рассмотрению, а не как обязательные или автоматически принимаемые.

**ПРИНЯТИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ**

Как только препарат одобрен, врачи могут его назначать. Фармакотерапевтические решения являют-



ся наиболее сложными в медицинской практике и являются интегральной частью медицины.

#### ■ Цели терапии и выбор препарата

Первой фармакотерапевтической задачей для врача является принятие решения о том, будет ли улучшаться состояние пациента от лекарственной терапии.

Если лекарственная терапия показана, врач должен сравнить пользу и возможный риск от назначения лекарственного средства. Например, акне успешно лечат изотретиноином (производным витамина А), но этот препарат оказывает серьезные побочные эффекты: повреждение печени, повышение уровня холестерина крови и деформация плода из-за проникновения в матку. Следовательно, врач должен рассмотреть и другие возможные варианты лечения. Например, антибиотик хлорамфеникол эффективен при лечении бактериального фарингита, но его не используют вследствие риска развития жизнеугрожающей аплазии костного мозга (в 1 случае на 40 000 человек), поэтому предпочтительней назначать пенициллин V (феноксиметилпенициллин).

#### ■ Наиболее важной является оценка безопасности нового лекарственного средства при клиническом применении

Раньше новое лекарство исследовали в клинике с участием около 1500 пациентов. Это количество явно недостаточно, чтобы можно было обнаружить необычные или редкие нежелательные реакции. Но увеличение числа пациентов в исследованиях для одобрения препарата увеличивает время до выхода на рынок потенциально полезного препарата у больных.

Распространенным правилом оценки возможности возникновения побочных эффектов является «правило трех»: если побочный эффект не проявился у  $n$  числа пациентов, то с уверенностью на 95% можно утверждать, что истинная частота побочного эффекта в большей популяции находится между 0 и  $3/n$ . Таким образом, если у 1500 пациентов не было отмечено этих реакций, то согласно указанной статистике существует вероятность 5%, что препарат, возможно, приведет к 1 летальному исходу у 500 пациентов. Наибольшее внимание уделяют безопасности препаратов, не обладающих выраженными терапевтическими эффектами по сравнению со старыми проверенными средствами.

#### ■ Фаза IV включает постмаркетинговые наблюдения за пациентами после лечения и доклады о спонтанных нежелательных эффектах

Постмаркетинговые наблюдения (фармаконадзор) чрезвычайно важны для обеспечения безопасности лекарств. Нежелательные эффекты препарата можно определить только после наблюдений с привлечением очень большого числа пациентов. Постмаркетинговые наблюдения, особенно уведомление о

спонтанных нежелательных эффектах, очень важны, поскольку после одобрения препарата его получают значительно большее число пациентов, чем во время фаз I–III. Некоторые лицензированные препараты в процессе их клинического применения оказываются небезопасными и могут быть изъяты с рынка, или их использование будет ограничено.

Истинная ценность лекарств устанавливается посредством кумулятивного анализа результатов клинических исследований (метаанализ).

## РЕГУЛИРОВАНИЕ ДОСТУПА К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

#### ■ Нормы и правила доступа к лекарственным препаратам, как и исполнение этих правил, в разных странах отличаются

Во всех странах существуют правила хранения и назначения лекарств, но эти правила существенно различаются. В некоторых странах населению доступны многие препараты без назначения врача, в других продажа и отпуск этих же средств строго контролируются. Это касается не только того, какие препараты можно продавать без рецепта, но и правил отпуска. Например, во многих странах, включая США, витамины и растительные средства регламентируются как пищевые продукты, а не как лекарственные препараты, поэтому в рекламе этих средств могут быть нелепые и необоснованные заявления, запрещенные для медицинской продукции. Хотя существуют законы, запрещающие добавление современных лекарств в травяные сборы.

#### ■ Многие лекарственные средства вызывают привыкание, поэтому их строго контролируют

Во всех странах есть законы о хранении, продаже и распространении лекарственных средств, вызывающих привыкание (зависимость), в том числе наркотических, а также алкоголя и табака. Чаще всего это препараты, действующие на центральную нервную систему, в частности опиаты (см. главу 8), никотин, тимолептики, например барбитураты, и психостимуляторы, например кокаин и диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД). Законы, нормирующие эти препараты, различаются как внутри стран (например, в штатах США), так и между странами. В этих законах, помимо заботы о здоровье, учета общественного мнения и других моральных принципов, играет роль и политика. Алкоголь, сигареты и запрещенные препараты, например героин, имеют огромную медицинскую и экономическую значимость, т.к. наносят вред здоровью населения и криминализируют общество. Тем не менее некоторые очень опасные препараты принимаются обществом, а некоторые — нет.

В некоторых странах лицам с зависимостью предоставлена возможность получать эти препараты в центрах, контролируемых государством. Например, в Нидерландах в коммерческих заведениях и специальных кафе в ограниченных количествах доступен



каннабис. В штате Калифорния (США) был принят закон, разрешающий медицинское использование каннабиса при определенных обстоятельствах. Федеральное правительство выступило против этого закона. До сих пор идут активные дебаты по поводу более жестких законных ограничений и наказаний за хранение наркотиков.

## ОБНАРУЖЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

Нежелательные эффекты лекарств часто схожи с обычными заболеваниями. Тяжелые эффекты обычно поражают:

- системы с быстрым делением клеток (кожа, система кровотока, слизистая кишечника);
- органы детоксикации и/или выведения лекарств (печень и почки).

Типичными примерами тяжелых нежелательных эффектов являются токсический некроз эпидермиса, апластическая анемия, колит, гепатит и нефрит.

Диагностирование этих эффектов, особенно редких, может быть затруднено, и врач всегда должен решать, вызван ли этот эффект новым препаратом. Но поскольку врач общей практики на протяжении всей своей карьеры может не сталкиваться, например, с апластической анемией, определение нежелательных эффектов требует бдительности и со стороны пациента, и со стороны лиц, вовлеченных в лечение, в том числе фармацевта и других медицинских работников.

### ■ Нежелательные эффекты легче обнаружить, если они тяжелые, отличаются от заболевания или возникают сразу после начала лечения

Анафилаксия может возникать через несколько минут после инъекции пенициллина и проявляется отеком тканей, бронхоспазмом и коллапсом, т.е. является явным нежелательным эффектом препарата. Гораздо сложнее заметить нежелательные эффекты, возникающие после длительного периода лечения и имеющие скрытое начало. Еще сложнее обнаружить нежелательные эффекты, появляющиеся после окончания лечения препаратом. Примером отсроченного нежелательного эффекта являются злокачественные заболевания, возникающие у 15% пациентов, получавших в детстве циклофосфамид по поводу лимфомы.

Трудно заметить нежелательные эффекты, сходные с обычными заболеваниями, особенно если они напоминают относительно безопасные заболевания. Признаки фетомелии четко выражены, если они представлены задержкой роста или отсутствием конечностей, и чрезвычайно редки; поэтому грамотные клиницисты быстро связывают фетомелию с приемом талидомида. Напротив, повышенный риск развития спинального дизрафизма у детей, рожденных от женщин, принимавших противоэпилептическое средство вальпроат натрия во время беременности, может быть обнаружен только в ходе тщательно спланированных клинических

наблюдений, поскольку спинальный дизрафизм не является частым осложнением.

### ■ Если латентный период специфического нежелательного эффекта хорошо известен, его легче обнаружить

В решении о связи нежелательного эффекта с лекарственной терапией нужно учитывать латентный период. Некоторые нежелательные эффекты появляются только после определенного латентного периода, другие нет, но очевидно, что нежелательные эффекты, появившиеся до лечения, лекарством не вызваны. Нежелательные эффекты могут иметь специфические латентные периоды:

- сразу после приема (анафилаксия на пенициллин, выраженная вазодилатация, гипотензия после инъекции ванкомицина — синдром «красного человека»);
- через несколько дней после приема (заболевания крови, вызванные змеиными анатоксинами, выделенными из лошадиной сыворотки; ампициллиновая сыпь у больных инфекционным мононуклеозом);
- после длительного лечения (ятрогенный синдром Кушинга после лечения пероральными глюкокортикоидными стероидами в течение нескольких недель или месяцев);
- после прекращения лечения (синдром отмены бензодиазепинов или ингибиторов обратного захвата серотонина);
- в последующих поколениях (талидомидовая фетомелия, ретиноидная эмбриопатия).

Некоторые нежелательные эффекты, такие как анафилаксия или аплазия костного мозга, присущи только определенным препаратам.

Если после прекращения лечения эффект исчезает и при возобновлении возникает вновь, скорее всего, лекарство является причиной обратимой нежелательной реакции.



### Лекарство вызывает нежелательный эффект, если:

- Хорошо заметно, что нежелательный эффект возникает одновременно с приемом лекарства
- Эффект известен как нежелательный у группы препаратов, и подозреваемое лекарственное средство принадлежит к этому классу (например, кашель — нежелательный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента)

### ■ Алфавитная классификация помогает запомнить разные типы нежелательных эффектов лекарств

Типы нежелательных эффектов перечислены в табл. 3.3. Реакции типа А (дозозависимые) легко предсказуемы из-за известных фармакологических эффектов препарата, а риск возникновения реакции зависит от дозы. Многие реакции, например





Таблица 3.3 Алфавитная классификация типов нежелательных эффектов лекарств

Тип	Вид эффекта	Определение	Примеры эффекта/лекарство
A	Дозозависимые эффекты	Нежелательные эффекты, связанные с фармакологическим действием лекарств и дозой. Они редко бывают фатальными и относительно часты	Гипогликемия/инъекции инсулина Брадикардия/ $\beta$ -блокаторы Геморрагия/антикоагулянты
B	Независимые от дозы эффекты	Нежелательные эффекты, возникающие непредсказуемо и часто с высокой степенью заболеваемости и смертности	Анафилаксия/пенициллин Острый некроз печени/галотан Супрессия костного мозга/хлорамфеникол
C	Постоянные эффекты	Нежелательные эффекты, возникающие при длительном лечении	Ятрогенный синдром Кушинга/преднизолон Дисфункция толстой кишки/ фенотиазиновые транквилизаторы Дисфункция толстой кишки/ слабительные
D	Отсроченные эффекты	Нежелательные эффекты, возникающие после лечения либо у детей пациентов, либо у самих пациентов через годы после лечения	Вторичный рак/алкилирующие средства от болезни Ходжкина Краниофациальная мальформация у детей, матери/изотретиноин Светлоклеточная карцинома влагалища у дочерей женщин/диэтилстильбэстрол во время беременности
E	Эффекты после лечения	Нежелательные эффекты, возникающие после прекращения лечения, особенно если прием препарата остановлен внезапно (так называемый синдром отмены)	Нестабильная стенокардия/после внезапной отмены $\beta$ -адреноблокаторов Недостаточность коры надпочечников/после отмены глюкокортикостероидов (преднизолон) Судороги/после отмены противосудорожных средств (фенобарбитал или фенитоин)

запор от опиатных анальгетиков или головная боль от антиангинальных средств группы нитратов, являются скорее неудобством, чем опасностью.

Нежелательные эффекты типа B (независимые от дозы) менее предсказуемы и часто тяжелые. Примерами служат анафилаксия, которая может привести к фатальному коллапсу, почечная и печеночная недостаточность, супрессия костного мозга. Наиболее важные реакции типа B перечислены в табл. 3.4.

#### ■ Некоторые пациенты более чувствительны к нежелательным эффектам лекарств

Польза от любой лекарственной терапии должна всегда сопоставляться с возможным риском причинения вреда. Наиболее подвержены нежелательным эффектам плод, больные хроническими заболеваниями и пациенты с генетическими аномалиями, а также лица, уже принимающие лекарственные средства, и пожилые пациенты.

#### Женщины в период беременности

При лечении беременных (или женщин с предполагаемой беременностью) необходимо принимать во внимание здоровье и матери, и плода. Безусловно, необходимо избегать тератогенных лекарственных средств, т.е. вызывающих пороки развития плода. Однако целесообразно рассматривать все средства как потенциально тератогенные, поэтому беремен-

ным не следует назначать никакие препараты, за исключением следующих ситуаций:

- если у беременной есть жизненная необходимость в этом лекарственном средстве и его расценивают как безопасное для плода;
- если беременная тяжело больна, то применение препарата оправданно, даже если это может нанести вред плоду.

#### Сопутствующие заболевания

Сопутствующая патология, например заболевания печени и почек, может усилить и ускорить нежелательный эффект лекарства. Из-за этих состояний лекарство может находиться в организме в большей концентрации или в течение большего периода времени. Вследствие замедленного метаболизма или экскреции больные более подвержены нежелательным эффектам типа A (усиленный фармакологический ответ на стандартную дозу). Нежелательные эффекты некоторых лекарств более часты у больных с органной недостаточностью. Например, калийсберегающий диуретик амилорид чаще вызывает гиперкалиемию у лиц с нарушением почек, т.к.  $K^+$  выводится через почки, следовательно, их способность выводить  $K^+$  снижена. У больных с патологией печени антикоагулянтный эффект варфарина может быть сильно завышен из-за замедленного метаболизма варфарина и вследствие нарушения синтеза факторов свертывания в печени.



Таблица 3.4 Наиболее важные реакции типа В (независимые от дозы)

Нежелательный эффект	Лекарства, вызывающие его
Анафилаксия	Пенициллины и другие антибактериальные средства Чужеродные белки (стрептокиназа или лошадиная противоземная сыворотка) Йодное контрастное вещество для рентгенографии
Анафилактоидные реакции (неиммунные реакции, похожие на анафилаксию, но возникающие без первого контакта)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ангионевротический отек) N-ацетилцистеин внутривенно (крапивница и анафилаксия) Растворитель полиэтоксилированного касторового масла
Патология печени (острый гепатонекроз)	Галогенированные газы для наркоза, такие как хлороформ, галотан и энфлуран Хлорпромазин, оральные контрацептивы и флорсациллин (внутрипеченочный холестаз) Миноциклин (хронический активный гепатит)
Патология почек	Нестероидные противовоспалительные средства (острый интерстициальный нефрит) Амфотерицин (острый тубулярный некроз) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (поражение сосудов почек)
Патология костного мозга	Антигрибковые средства карбимазол, метимазол и пропилиурацил Антибактериальные средства (хлорамфеникол и ко-тримоксазол) Противоревматические средства (соли золота и пеницилламин)

Сопутствующая патология может предрасполагать к нежелательным эффектам и по другим причинам. Например, более вероятна дыхательная недостаточность от приема транквилизаторов, таких как диазепам, у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), поскольку ток воздуха уже снижен.

### Генетически обусловленные дефекты ферментов

В организме находится много ферментов, метаболизирующих лекарства (см. главу 4). Генетически обусловленные дефекты этих ферментов могут сделать обычно безвредную лекарственную терапию рискованной и даже фатальной. Примером служат различные формы дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), который связан с рецессивным геном X-хромосомы, поэтому встречается только у мужчин. Такие оксиданты, как аспирин, примахин и дапсон, могут вызывать тяжелый гемолиз у людей с подобным дефицитом, чаще у выходцев из Средиземноморья, Африки и Юго-Восточной Азии.

### Взаимодействие лекарств

Взаимодействие лекарств является важной проблемой. Оно может быть классифицировано как:

- фармацевтическое взаимодействие, при котором происходит химическое или физическое взаимодействие между несколькими лекарствами до их проникновения в организм;
- фармакокинетическое взаимодействие, при котором один препарат изменяет концентрацию другого, влияя на всасывание, метаболизм, распределение и выведение;
- фармакодинамическое взаимодействие, при котором совместное действие двух препаратов отличается от действия каждого из них, введенного отдельно.

### Фармацевтическое взаимодействие

К фармацевтическим взаимодействиям относят, например, химическое хелатирование  $Fe^{2+}$  тетрациклинами с образованием сульфата железа и тетрациклина, менее эффективного при таком введении. Это связано с тем, что в присутствии одного вещества уменьшается доступная для абсорбции концентрация другого. Другим примером служит осаждение гидроксида кальция, образующегося из глюконата кальция, если он введен внутривенно в растворе бикарбоната натрия.

### Фармакокинетическое взаимодействие

На практике самыми важными и потенциально опасными из всех лекарственных взаимодействий являются фармакокинетические. К ним относят взаимодействия между веществами, метаболизируемыми ферментными системами цитохрома P-450 (CYP) (комбинация оксидаз) (см. главу 4) и лекарствами, ингибирующими их. Например, антикоагулянт варфарин, теофиллин (используют в лечении астмы) и циклоспорин (препарат, предотвращающий отторжение трансплантата) метаболизируются цитохромом P-450. Эти лекарства имеют низкий терапевтический индекс (соотношение между терапевтической и токсической концентрациями; см. главу 2), поэтому небольшие изменения метаболизма могут вызывать тяжелые нежелательные эффекты типа А. К лекарствам, ингибирующим цитохром P-450, относятся антибактериальные средства эритромицин, ко-тримоксазол и ципрофлоксацин, антимикотические средства кетоконазол и флуконазол и антагонист  $H_2$ -рецепторов циметидин.

Небольшое количество лекарственных средств могут индуцировать продукцию ферментов цитохрома P-450 и, как следствие, уменьшать концентрацию лекарства, метаболизируемого ферментными системами. Индукторами ферментов являются антиконвульсанты фенobarбитал и карбамазепин и



противотуберкулезное средство рифампицин. Женщины, принимающие оральные контрацептивы одновременно с этими средствами, должны принимать большие дозы контрацептивов, чем обычно, иначе повышенный метаболизм контрацептивов приведет к возможности возникновения беременности.

Почечная экскреция лекарства может быть изменена в присутствии другого лекарства: например, почечная экскреция лития снижается тиазидными диуретиками.

### Фармакодинамическое взаимодействие

Антихолинергические средства и леводопу используют для лечения болезни Паркинсона, когда один препарат снижает холинергическую активность, а другой увеличивает дофаминергическую активность. Оба эффекта улучшают двигательную активность, но оба могут вызвать галлюцинации и делирий (см. главу 8).

### Фармаконадзор

Поскольку в фазах I–III обычно участвует небольшое число пациентов, мониторинг по обнаружению редких нежелательных эффектов продолжается после одобрения препарата. Этот процесс называют фармаконадзором.

Обычно люди не в силах адекватно оценить риск: новые опасности расценивают как более рискованные, а повседневные и известные опасности недооценивают. На рис. 3.2 показана связь между «принимаемым риском» и «истинным риском» на анализе 41 причины смерти. «Принимаемый риск»

определяет поведение людей и может проявляться в том, что они говорят («экспрессивный риск») или что они делают («открытый риск»). Пациенты часто боятся принимать лекарственные препараты (особенно после обсуждения в газетах тяжелого случая нежелательного эффекта), но с удовольствием продолжают курить, хотя у курящих лиц риск развития смертельных заболеваний составляет около 0,5 (50%). Риски, принимаемые врачами, заметно отличаются от «истинных рисков», оцененных в хорошо спланированных наблюдениях. (Интересно сравнить это с ситуацией, как люди оценивают соотношение цены и качества путешествий на машине. Мы радостно принимаем реальный риск смерти и травмы за удобное передвижение.)

Фармакоэпидемиология изучает применение и эффекты лекарств на больших популяциях. В фармакоэпидемиологии используют методы эпидемиологии и затрагивают все аспекты соотношения пользы и риска в популяции для конкретных лекарств. Фармаконадзор является разделом фармакоэпидемиологии, который ограничивается эпидемиологическими исследованиями реакций, связанных с лекарствами, и их нежелательных эффектов. Под реакцией понимают замечания пациентов, зарегистрированные в течение периода мониторинга. Они могут быть связаны с основным заболеванием, сопутствующим заболеванием или инфекцией, нежелательными эффектами на лекарственное средство, активностью других принимаемых препаратов или взаимодействием лекарств. Реакция — это любое явление, отмечаемое пациентом, которое не считается адекватным терапевтическим ответом и связано с лекарством. Нежелательный эффект препарата потенциально вреден для пациента.

Виды исследований фармаконадзора:

- разработка гипотезы (определение новых нежелательных эффектов недавно введенных лекарств);
- разработка и оценка гипотезы;
- оценка гипотезы (доказательство любых подозрений по поводу использования конкретного лекарства).



**Рис. 3.2** Отношение между «принимаемым риском» и «истинным риском» для 41 причины смерти. Если принимаемая и истинная частота совпадают, данные выглядят как прямая линия. Точки и кривые между ними отражают средний ответ [Kahneman D, Slovic P and Tversky A (eds). Judgment Under Uncertainty: Heuristics and Biases. Cambridge, Cambridge: University Press; 1982].



### Методы фармаконадзора

- Разработка гипотезы: доклад о спонтанных нежелательных эффектах лекарств («желтая форма» в Великобритании)
- Разработка и оценка гипотезы: мониторинг показаний («зеленая форма» в Великобритании)
- Оценка гипотезы: изучение частных случаев, когортные исследования, рандомизированные контролируемые клинические исследования

### Разработка гипотезы

Часто в клинической практике после приема лекарства пациенту становится хуже, и врач подозревает



наличие нежелательного эффекта на препарат. В соответствии с правилами медицинский работник, подозревающий наличие нежелательной реакции, должен уведомить Центральное агентство о своем подозрении. Подобные уведомления способствуют фиксированию новых нежелательных эффектов лекарств.

Такая система впервые была введена в Великобритании в 1964 г. в виде «желтой формы». Похожая система информирования о нежелательных эффектах лекарств была учреждена в США под эгидой FDA (рис. 3.3). Подобные системы созданы в Европе и в наиболее развитых странах и построены на добровольном информировании врачами и другими медицинскими работниками о любых реакциях, которые они считают нежелательными эффектами препаратов.

Основные достоинства этих схем:

- касаются всех лекарственных препаратов в течение всего времени их применения;
  - являются самым доступным методом выявления редких нежелательных эффектов.
- Недостатки этих схем:
- не отражают истинное количество нежелательных эффектов, поскольку система является добровольной;
  - существуют предубеждения из-за интереса средств массовой информации (СМИ) к определенному лекарству;

- отражают только количественные данные (количество уведомлений о каждой подозрительной реакции) без учета того, сколько человек в действительности принимали препарат.

Тем не менее роль этих схем неопределима, важно добиться, чтобы врачи всегда заполняли уведомительные карты.

Уведомления о побочных эффектах помогают определить многие неописанные нежелательные эффекты, что может привести к исключению некоторых препаратов из оборота. Примеры препаратов, изъятых с рынка Великобритании после 1972 г. вследствие нежелательных эффектов, обнаруженных по системе «желтой формы», приведены в табл. 3.5, изъятых с рынка США — в табл. 3.6.

### Разработка и оценка гипотезы

#### ■ Мониторинг нежелательных эффектов, связанных с назначениями лекарственных препаратов, представляет собой процесс по разработке и оценке гипотез

В Великобритании мониторинг назначений (МН) является важным методом, который обеспечивает преимущество Национальной службы здравоохранения и задает точку отсчета, которая отсутствует в других системах. Рецепты, выписанные врачами общей практики, направляются в Центральное агентство назначений, в котором собираются официальные копии всех назначений недавно введенных препаратов, находящихся под наблюдением Службы по изучению безопасности лекарств. Затем отдел через 6 или 12 мес после назначения направляет врачу общей практики, сделавшему это назначение, специальную анкету — так называемую «зеленую форму» (рис. 3.4). Такая процедура обеспечивает поступление данных о приеме препаратов в период наблюдения, а заполненные «зеленые формы» обеспечивают отдел подробной информацией о реакциях, отмеченных в период наблюдений. Служба по изучению безопасности лекарств может отслеживать последствия лечения беременных, летальные исходы и другие заслуживающие внимания реакции путем обращения к врачу или другим специалистам, имеющим отношение к лечению пациента. До настоящего времени изучено 76 препаратов при среднем количестве пациентов, участвующих в каждом наблюдении (размер когорты), около 10 500.

Преимущества «зеленой формы»:

- наличие числа (количество уведомлений) и точки отсчета (количество больных), собранных в течение определенного периода наблюдений;
- отсутствие вмешательства в решение врача о выборе лекарственного средства для каждого пациента. Это уменьшает постороннее влияние, которое затем затрудняет интерпретацию результатов.

Недостатком МН является то, что возвращаются лишь 50–70% заполненных форм. В настоящее время предпринимаются попытки создать МН в других странах.

The image shows a detailed form for reporting adverse events to MedWatch. It includes sections for patient information, adverse event details, suspect medications, and reporter information. The form is titled 'Form Approved 0908 by 10/04/04 Expires 03/04' and 'FDA Form 3026 (Rev. 08/04)'. It also contains the MedWatch logo and the text 'For VOLUNTARY reporting by health professionals of adverse events and product problems'.

Рис. 3.3 Уведомительная карта MedWatch FDA («желтая форма»).


**Таблица 3.5 Препараты, зарегистрированные после 1972 г. и изъятые из оборота в Великобритании из-за токсичности**

Препарат	Терапевтический класс	Нежелательные эффекты	Тип реакции
Аклофенак	НПВС	Анафилаксия	B
Полидексид	Гиполипидемический	Загрязненность	–
Номифензин	Антидепрессант	Гемолитическая анемия	B
Фенклофенак	НПВС	Эпидермальный некроз	B
Фепразон	НПВС	Нефротоксичность, токсичность для ЖКТ	A
Беноксапрофен	НПВС	Фотосенсибилизация, гепатотоксичность	A
Зомепирак	НПВС	Анафилаксия	B
Индопрофен	НПВС	Токсичность для ЖКТ	A
Зимелдин	Антидепрессант	Синдром Гийена–Барре	B
Супрофен	НПВС	Нефротоксичность	A
Теродилин	Лечение энуреза	Желудочковая тахикардия	B
Триазолам	Снотворное	Психические реакции	A
Темафлоксацин	Антибиотик	Мультиорганный токсичность	B
Центоксин	Антибиотик	Увеличение смертности	B
Ремоксиприд	Нейролептик	Апластическая анемия	B
Флозехинан	Лечение сердечной недостаточности	Увеличение смертности	B
Метипранолол	Антиглаукомный	Передний увеит	B

Перечень показывает, что лекарства могут быть причиной серьезных нежелательных эффектов, и отражает важность фармаконадзора. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; НПВС — нестероидное противовоспалительное средство.

**Таблица 3.6 Лицензированные лекарственные препараты, изъятые из оборота в США в 1996–2004 гг.**

Препарат	Назначение	Причина
Алосетрон	Лечение синдрома раздраженного кишечника	Ишемический колит
Фенилпропаноламин	Деконгестант	Геморрагический шок
Троглитазон	Пероральное противодиабетическое средство	Гепатотоксичность
Цизаприд	Улучшение моторики кишечника	Аритмия
Грепафлоксацин	Антибактериальное средство	Тяжелые сердечно-сосудистые осложнения
Ротавирусная вакцина	Профилактика ротавирусной диареи	Кишечная непроходимость
Астемизол	Гистаминоблокатор	Аритмия
Бромфенак натрия	Нестероидное противовоспалительное средство	Тяжелая печеночная недостаточность
Мибефрадил	Антигипертензивное, антиангинальное средство	Нежелательные лекарственные взаимодействия
Терфенадин	Гистаминоблокатор	Аритмия
Фенфлурамин, дексфенфлурамин	Лечение ожирения	Недостаточность клапанов сердца
Хлормезанон	Седативное средство	Токсический эпидермальный некроз
Рофекоксиб	Анальгетик	Сердечно-сосудистые осложнения
Церивастатин	Гиполипидемическое средство	Рабдомиолиз

Большинство перечисленных препаратов были изъяты по настоянию производителя. Перечень показывает, что зарегистрированные препараты могут вызвать нежелательные эффекты, и отражает важность фармаконадзора.

### Оценка гипотезы

Работы по оценке гипотез начинают после того, как полученные данные привели к новой гипотезе относительно лекарства и его нежелательных эффектов. Используемые методы включают контроль частных случаев и когортные исследования. Метод контроля частных случаев обычно выбирается тогда, когда обнаружено лишь не-

сколько случаев нежелательных эффектов и сбор обширной когорты случаев невозможен. Но некоторые фармакоэпидемиологи считают когортную технику более точной. В этом контексте под когортой понимают группу пациентов с одинаковыми демографическими или статистическими характеристиками.





результаты рандомизированных контролируемых исследований, метаанализ и сборники отчетов, предоставляемые, например, Кохрейновским сотрудничеством.

## ЛИТЕРАТУРА

Davies DM, Ferner RE, de Glanville H (eds). *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5th edn. London: Chapman and Hall; 1998. [A textbook of adverse reactions arranged by disease.]

Descotes J. Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs. *Drug Saf* 2005; 28: 127–136.

Dukes MNG, Aronson JK (eds). *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14th edn. Amsterdam: Elsevier; 2000. [A textbook of adverse reactions arranged by drugs.]

Gogerty JH. Preclinical research evaluation. In: Guarino RA (ed.) *New Drug Approval Processes*. New York: Marcel Dekker; 1987, pp. 25–54. [A thoughtful discussion of issues in preclinical research as it bears on clinical drug development.]

Gough S. Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 565–570.

Gregson N, Sparrowhawk K, Mauskopf J, Paul J. Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 121–130.

Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 301–312.

Haas JF. A problem-oriented approach to safety issues in drug development and beyond. *Drug Saf* 2004; 27: 555–567.

Japan Pharmaceutical Reference, 3rd edn. Japan Medical Products International; 1993, pp. 14–34. [A description in detail of the requirements for approval for drugs in Japan.]

Mamelok RD. Drug discovery and development. In: Caruthers SG, Hoffman BB, Melman KL, Nielsen DF (eds). *Clinical Pharmacology*, 4th edn. New York: McGraw-Hill; 2000, pp. 1289–1305. [A more detailed discussion of issues in demonstrating a drug's safety and efficacy.]

Miller P. Role of pharmacoeconomic analysis in R&D decision making: when, where, how? *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 1–12.

Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35: 325–361.

Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 825–833.

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211–2221.