

Відсутність ефективності лікарських засобів

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду,
В.П. Яйченя, начальник відділу інформаційно-аналітичної роботи,
 ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

У медичному словнику з питань регуляторної діяльності (Medical Dictionary for Regulatory Activities, <http://bioportal.bioontology.org/ontologies/MEDDRA>), який підтримує Національний центр з біомедичної онтології (США), поняття **ефективність** загалом визначається як «здатність втручання, що виконується належним чином за найбільш сприятливих умов, спричинити бажаний благотворний ефект»; а у фармакології – «здатність лікарського засобу, біопрепарату чи виробу медичного призначення спричинити терапевтичний ефект у лікувальній дозі».

Відсутність ефективності (BE) цей словник трактує як «докази меншого, ніж очікувалося, впливу лікарського засобу, біопрепарату чи виробу медичного призначення».

Проте, на нашу думку, більш влучне визначення відсутності ефективності наводить А. Alghabban у своєму Словнику з фармаконагляду (А. Alghabban. Dictionary of Pharmacovigilance, 2004): **відсутність ефективності** – це непередбачена неспроможність лікарського засобу (ЛЗ) спричинити фармакологічну дію. Іншими словами, BE ЛЗ – це відсутність очікуваного ефекту при застосуванні препарату для лікування чи профілактики захворювання згідно з показаннями, зазначеними в його інструкції для медичного застосування.

Терапевтична неефективність – доволі часта лікопов'язана проблема, що може виникнути з різних причин, зокрема й через особливості метаболізму організму споживача ЛЗ. Отже, в цільовій популяції осіб, яким показаний ЛЗ, можуть існувати субпопуляції з ризиком відсутності ефективності ЛЗ. Для визначення таких підгруп пацієнтів необхідно виявляти та аналізувати випадки підозрюваної BE ЛЗ при їх відповідному застосуванні за показаннями, зазначеними в інструкції для медичного застосування.

Проте неефективність ЛЗ може бути, так би мовити, «природною», тобто її можна пояснити характером захворювання, відсутністю чутливості інфекційного збудника до ЛЗ, видом ЛЗ, клінічним статусом пацієнта і т.п. Повідомляти про такі випадки BE ЛЗ не слід, адже це не має сенсу і призводить до марнування часу автора повідомлення й експерта, який буде аналізувати та оцінювати такі випадки.

Однак неочікувана відсутність терапевтичної ефективності ЛЗ, зниження чи зміна його ефекту можуть

сигналізувати про важливі проблеми чи процеси, які виявляють внаслідок здійснення фармаконагляду. На думку R. Meyboom et al. (Meyboom R., Lindquist M., Flygare A.K. et al. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. Drug Saf. 2000; 23(2): 95-99), такими проблемами є:

- фармацевтичні вади:
 - підробка ЛЗ;
 - генерик із низькою біодоступністю;
 - порушення зберігання чи транспортування;
- взаємодія:
 - зниження абсорбції;
 - індукування ферментів;
 - пригнічення дії ферментів;
- неправильне застосування:
 - невідповідна доза;
 - невідповідна тривалість лікування;
 - застосування не за показаннями;
- резистентність:
 - збудника інфекції;
 - злоякісних клітин;
 - фармакогенетична;
- толерантність і тахіфілаксія.

Вирішення зазначених проблем автори бачать у моніторингу ефективності ЛЗ протягом раннього післяреєстраційного періоду та при тривалому застосуванні ЛЗ.

На нашу думку, слід розрізняти поняття «відсутність ефективності ЛЗ» і «відсутність результату лікування», адже вони не є тотожними.

Про відсутність ефективності лікарського засобу можна із впевненістю говорити у ситуації, коли застосування одного ЛЗ призвело до бажаного лікувального ефекту, але його заміна на інший з тою самою діючою речовиною призвела до зникнення досягнутого ефекту лікування та погіршення стану пацієнта, а після повернення до попереднього ЛЗ було повторно досягнуто лікувальної дії та поліпшення стану хворого.

Прикладом може бути ситуація, представлена у статті А. De Vuono et al. (De Vuono A., Palleria C., Scicchitano F., Avenoso T., De Sarro G., Gallelli L. Skin rash associated with generic itraconazole administration. Journal of Forensic and Legal Medicine 2013, 1-3 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1752928X13000267>). Автори описують і аналізують

випадок відсутності терапевтичного ефекту генеричного препарату алопуринолу. 56-річний чоловік протягом 5 років для лікування подагри успішно застосував оригінальний алопуринол (Zylogic, у дозі 300 мг/день), однак з якихось причин після 5 років лікування він перейшов на генерик. Через два тижні після початку застосування генерика пацієнт звернувся до свого лікаря із симптомами загострення подагри, що були підтверджені клінічно та лабораторно. Хворому знову призначили оригінальний алопуринол, і через три дні лікування у нього зникли клінічні симптоми загострення подагри, а через 8 тижнів нормалізувалися і лабораторні показники (вміст сечової кислоти – 5,6 мг/дл, С-реактивного білка – 4,9 мг/дл).

Оскільки пацієнт не змінював дієту, а отже, напад подагри не був пов'язаний зі зміною харчування, автори статті висувають дві гіпотези можливого механізму відсутності ефективності генеричного алопуринолу:

- різниця у $\pm 5\%$ активної речовини чи $\pm 20\%$ у біоеквівалентності між брендовим та генеричним препаратом, особливо у пацієнтів із прискореним метаболізмом P450 (CYP450);
- відмінності у допоміжних речовинах, які впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарського засобу, а отже, також можуть спричинити побічні реакції (ПР).

Яскравим прикладом ВЕ ЛЗ може бути також настання вагітності у жінки, яка правильно застосувала пероральний контрацептив. З вітчизняного досвіду можемо навести приклад ВЕ засобу для наркозу, а також панкреатинвмісного ЛЗ при лікуванні муковісцидозу.

Привертає увагу той факт, що в усіх наведених вище прикладах клінічні прояви ВЕ ЛЗ підтверджувалися результатами додаткових методів дослідження. Так, у випадку ВЕ алопуринолу це були показники обмінних процесів; ВЕ контрацептивів – результати ультразвукового дослідження та дані акушерського дослідження; ВЕ засобу для наркозу – зміни показників дихання, роботи серцево-судинної і центральної нервової систем, що фіксувалися на моніторах; ВЕ панкреатинвмісного ЛЗ – результати лабораторних досліджень калу.

Набагато складніше розібратися у причинах *відсутності результатів лікування*. Коли йдеться про успіх лікування, то він насамперед залежить від знань та вмінь лікаря. Серед причин, які можуть вплинути на відсутність результатів лікування, можна назвати:

- неправильно встановлений діагноз;
- невідповідно призначене лікування;
- брак знань медичного персоналу;
- порушення положень медико-технологічних документів (інструкції для медичного застосування, протоколів лікування, наказів МОЗ України);
- безвідповідальне самолікування тощо.

У забезпеченні терапевтичного ефекту ЛЗ важливу роль відіграє також *прихильність пацієнта до лікування*, за відсутності якої сподівання на оптимальний результат лікування є марними. Звичайно, відсутність терапевтичного ефекту може спричинити і розвиток ПР, взаємодія з іншими ЛЗ чи продуктами харчування, а

також невідповідна якість ЛЗ. Саме тому інформування про ВЕ ЛЗ повинно відбуватися після проведення ґрунтовного та всебічного аналізу клінічної ситуації. При цьому слід використовувати такі інструменти, що сприятимуть об'єктивній оцінці ефективності ЛЗ, а саме дані лабораторних та інструментальних досліджень, динаміку їхніх показників, а не лише гіпотезу.

Нагадуємо, що згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я від 27.12.2006 р. № 898 лікарі повинні надавати інформацію про випадки відсутності терапевтичної ефективності до Державного експертного центру у вигляді карти-повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби (ПР ЛЗ), оскільки згідно з п. 2.26. «фармаконагляд – вид діяльності, пов'язаний зі збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій чи **проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів**».

Повідомлення про випадки ВЕ ЛЗ не є вимогою лише вітчизняного законодавства. Рекомендації щодо інформування про ВЕ викладені у настанові Міжнародної конференції з гармонізації (International Conference on Harmonisation) ICH:E2D «Оцінка клінічних даних із безпеки: термінологія і стандарти експрес-звітності» («Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting»). Із цим документом гармонізовані також законодавчі вимоги провідних світових регуляторних агенцій, таких як Європейська медична агенція (ЕМА), Управління з контролю за лікарськими засобами та продуктами харчування США (FDA), Управління з контролю за лікарськими засобами Австралії (TGA) та ін.

Зупинимося детальніше на вимогах щодо інформування про випадки ВЕ на прикладі законодавства країн ЄС та пояснимо, що має на меті збір такої інформації. У ЄС замість терміну «відсутність ефективності», рекомендованого ICH:E2D, вживається термін «відсутність терапевтичної ефективності». Згідно з вимогами законодавства з фармаконагляду ЄС, власники торгових ліцензій на ЛЗ повинні збирати інформацію про випадки відсутності терапевтичного ефекту при застосуванні ЛЗ та аналізувати їх у періодично оновлюваних звітах з безпеки (директива 2001/83/ЄС, модуль VI Належної практики фармаконагляду).

Проте за певних обставин про такі випадки необхідно терміново (протягом 15 днів) повідомляти регуляторні органи. До ЛЗ, про ВЕ яких необхідно інформувати, належать, зокрема:

- ЛЗ, що застосовуються для лікування життєво загрозованих хвороб;
- вакцини;
- контрацептиви.

Власники торгових ліцензій повинні в 15-денний термін інформувати регуляторні органи про усі випадки ВЕ при застосуванні цих ЛЗ, окрім випадків, коли репортер (наприклад, лікар) спеціально зазначив, що невдача лікування зумовлена прогресуванням основного захворювання і не пов'язана з ЛЗ. Перед прийняттям рішення щодо того, чи необхідно терміново повідомляти регуляторні органи про випадок відсутності терапевтичного ефекту, власник торгової ліцен-

зії на ЛЗ повинен ретельно оцінити кожне отримане повідомлення про ВЕ. Наприклад, не слід інформувати про випадки неефективності антибіотика, що був призначений у життєво загрозовій ситуації, однак виявилося, що він не ефективний проти збудника інфекції. Проте необхідно інформувати регуляторні органи про ВЕ антибактеріальних ЛЗ, показаних для лікування життєво загрозових інфекцій, у випадках, коли відсутність терапевтичного ефекту може бути пов'язана з розвитком нових стійких штамів, що раніше були чутливими до цього антибіотика.

Як зазначалося вище, законодавство ЄС вимагає інформування про випадки відсутності терапевтичної ефективності вакцин. Метою цього є, зокрема, виявлення потенційних сигналів щодо зниження імуногенності вакцин, послаблення імунітету щеплених, зміни вакцинного штаму при подальшому щепленні. Вважається, що саме спонтанні повідомлення про ВЕ вакцин можуть сигналізувати про зміни штаму. Такий сигнал може потребувати оперативних заходів та подальшого розслідування шляхом проведення постліцензійних досліджень ефективності вакцин. Детальні рекомендації щодо здійснення моніторингу неефективності вакцин наведені у звіті Робочої групи CIOMS/BOOЗ з фармаконагляду для вакцин.

На завершення хочеться відзначити, що з набуттям чинності Наказу МОЗ від 27.12.2006 р. № 898 до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» надійшло вже чимало повідомлень про ВЕ ЛЗ. Серед них є випадки, що дали змогу прийняти відповідні регуляторні рішення. Проте більшість отриманих у 2013 р. карт-повідомлень, у яких лікарі сповіщали про ВЕ ЛЗ, є свідченням або хибної оцінки результатів лікування, або неправильних підходів до проведення лікування. Більш детально випадки ВЕ ЛЗ, повідомлення щодо яких отримано у 2013 р., будуть проаналізовані в наступних публікаціях.