



ГОУ ВПО  
«Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова»,  
кафедра клинической  
фармакологии  
и пропедевтики  
внутренних болезней

# Наблюдательные программы в отечественной клинической практике – объективный метод надежного обеспечения безопасности терапии ожирения

Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА, докт. мед. наук, профессор,  
главный специалист клинический фармаколог Департамента  
здравоохранения г. Москвы

В последние десятилетия в основе регулирования обращения лекарственных средств лежит контроль соотношения пользы и риска при приеме лекарственного препарата. Директива ЕС 2001/83, законодательство США и российский Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» допускают использование лекарственного средства только в случае, если доказанная польза его применения превышает риск причинения вреда [1, 2]. Несмотря на кажущуюся простоту и очевидность этого принципа, потребовалось почти столетие, чтобы эта концепция баланса пользы и риска заняла центральное место в регулировании обращения лекарственных средств [3]. Так, в США требования к подтверждению безопасности новых лекарств были законодательно

установлены лишь в середине 1930-х гг. [4]. И только после Второй мировой войны, с развитием страхования, появлением теории рандомизированных клинических исследований регуляторные агентства мира стали уделять внимание доказательству эффективности и безопасности новых препаратов.

Первые стандартизированные методы оценки безопасности зарегистрированных лекарственных средств (анализ сообщений о побочных реакциях) появились только в начале 1960-х, как реакция на «талидомидовую» трагедию [3]. Однако проведение пост-регистрационных исследований с целью изучения «практической» эффективности и безопасности долгое время оставалось необязательным. Как следствие, еще 30 лет назад вывод о соотношении пользы и риска применения препарата в медицин-

ской практике делался по итогам анализа предрегистрационных испытаний, спонтанных сообщений о нежелательных реакциях в процессе применения препарата после его регистрации и, в редких случаях, по материалам ограниченных ретроспективных исследований.

Между тем известно, что популяция участников предрегистрационных исследований может значительно отличаться от «целевой аудитории» препарата в реальной клинической практике [5]. Предрегистрационные клинические исследования, как правило, не включают пожилых пациентов, больных с сопутствующими хроническими заболеваниями или получающих многокомпонентную фармакотерапию [6]. Показатели соблюдения режима лечения в условиях исследования и в повседневной жизни могут су-



щественно различаться [7]. Кроме того, продолжительность исследований может быть значительно меньше срока применения препарата на практике [8]. Безопасность препарата на рынке сложно оценивать, основываясь только на данных спонтанных сообщений. Метод не позволяет выявлять осложнения фармакотерапии, развивающиеся при многолетнем использовании лекарственного средства [9]. Спонтанные сообщения не дают представления о частоте развития побочных действий. Сверх того, повсеместно врачи сообщают производителю или регулярно агентству только от 1% до 10% выявленных реакций [10, 11]. Осознание этих ограничений участниками фармацевтического рынка привело к пересмотру подходов к контролю безопасности и эффективности зарегистрированных препаратов. Современные системы регулирования лекарственных средств экономически развитых стран стремятся обеспечить непрерывную оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов после их регистрации, разрабатывая различные программы управления рисками [12]. Так, в ЕС и США программы управления рисками обеспечивают ускоренную регистрацию препаратов для терапии ранее неизлечимых заболеваний [12, 13, 14], вывод на рынок орфанных препаратов [15], а также лекарственных средств, которые, несмотря на высокую эффективность, способны вызывать серьезные осложнения у определенных категорий пациентов [16]. Программы управления рисками сочетают в себе пострегистрационное изучение профиля безопасности и эффективности препарата (путем наблюдательных, ретроспективных исследований, ведения регистров, активного мониторинга), а также меры, направленные на предупреждение лекарственной терапии (инструменты минимизации рисков) [17]. В то же время,

если на основных фармацевтических рынках подходы к выбору методов оценки безопасности препаратов в пострегистрационном периоде гармонизированы [18], способы минимизации риска могут сильно различаться вследствие культурных особенностей и отличий в системах здравоохранения. Тем не менее можно выделить несколько групп методов снижения рисков, принятых в ЕС и США [17]. К ним относятся:

- предоставление пациентам печатных написанных в доступной форме материалов, затрагивающих основные аспекты обеспечения безопасности препарата (руководство по использованию препарата в США и листок для пациента в ЕС);
- выделение из общего текста инструкции или маркировки главных рекомендаций по безопасности препарата;
- образовательные программы для врачей, провизоров и пациентов;
- ведение регистров потребления препарата;
- контроль выполнения пациентами рекомендаций медицинских работников.

Кроме того, программы управления рисками в обязательном порядке включают в себя инструменты оценки эффективности предлагаемых мероприятий. Предпосылки к созданию программ управления рисками препаратов, содержащих сибутрамин, возникли в 2010 г. после публикации предварительных результатов клинического исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes – Влияние сибутрамина на сердечно-сосудистую систему), показавших увеличение частоты нефатальных кардиологических осложнений при применении сибутрамина у пациентов с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (состояние после инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, ангиопластики, атеросклероти-

ческого поражения коронарных артерий) [19]. Вместе с тем исследование не показало увеличения сердечно-сосудистой или общей летальности в группах пациентов, получавших сибутрамин [20], что можно объяснить, в том числе, и «парадоксом ожирения» – отрицательной корреляцией между величиной индекса массы тела и риском сердечно-сосудистой смерти [21]. Исследование позволило установить, что осложнения были опосредованы развитием неконтролируемой гипертензии или неконтролируемой тахикардии [19], являющихся известными причинами сосудистых катастроф у данных пациентов [22]. Вследствие этого необходимо тщательно избегать назначения препаратов у пациентов с тяжелой сосудистой патологией. Необходимо также подчеркнуть, что сердечно-сосудистые заболевания, как критерии включения пациентов в исследование SCOUT, являются противопоказаниями к назначению препаратов данной группы. Опубликованные в последние три года ретроспективные когортные исследования, охватывающие более 20 000 пациентов в Великобритании, Германии, Новой Зеландии, показали, что терапия сибутрамином не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [23, 24]. Известно, что пациенты с ожирением и избыточным весом имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний. Профилактика данных осложнений может быть достигнута ранней коррекцией веса [25]. Наряду с этим около 30% пациентов без клинически выраженных форм нарушения пищевого поведения отказываются от соблюдения диеты на фоне эмоционального дискомфорта [26, 27]. Показатели несоблюдения диеты могут быть значительно выше у больных сахарным диабетом [28]. Более того, у больных ожирением с нарушениями пищевого поведения

андрейко



врачебные рекомендации и диета также не имеют высокой эффективности [29].

Именно поэтому в подобных ситуациях возможность медикаментозной коррекции ожирения необходимо рассматривать до развития клинических проявлений сосудистой патологии.

Одним из отечественных пионеров применения программ управления рисками лекарственных средств в России стала компания «Промо-Мед». Основываясь на данных исследования SCOUT, а также материалах ретроспективных исследований, компания разработала комплексную наблюдательную неинтервенционную программу мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сIBUTРАМИН + МКЦ) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшенного веса при шестимесячном курсе терапии больных с алиментарным ожирением («Весна»), позволяющую обеспечить безопасное использование лекарственного препарата Редуксин®, а также впервые получить проспективные данные об эффективности и безопасности препарата в условиях рутинной врачебной практики [30].

Концепция обеспечения безопасности Редуксина в наблюдательной программе «Весна» основывалась на двух принципах:

- предотвращение назначения препарата Редуксин® больным с клиникой сердечно-сосудистых заболеваний путем стандартизованного скрининга

кандидатов при включении в наблюдательную программу;

- раннее выявление пациентов с субклинической сердечно-сосудистой патологией с целью своевременного прекращения использования препарата.

В ходе проведения программы врачам и пациентам предоставлялись информационные материалы, направленные на обеспечение соблюдения требований инструкции препарата [31]. Скрининг пациентов, а также мониторинг их состояния в ходе терапии проводился с использованием рутинных методов обследования и тщательного сбора анамнеза, электрокардиографии, измерения пульса, артериального давления. Наряду с этим программа позволяла оценивать влияние терапии на дислипидемию.

Немаловажно и то, что средний возраст целевой группы пациентов, принимающих препарат Редуксин® в программе «Весна» ( $40,17 \pm 11,17$  лет), был на 15 лет ниже минимального возраста пациентов, включенных в исследование SCOUT (55 лет) [19].

Анализ результатов исследований показал высокую приверженность лечащих врачей требованиям инструкции по медицинскому применению препарата Редуксин®, что обеспечило отсутствие серьезных осложнений, связанных с применением препарата, в течение всего периода проведения программы (общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, составило 2,8%). Предложенные методы

входного скрининга позволили также значительно снизить показатели прекращения лечения сибутрамином вследствие тахикардии и артериальной гипертензии. Программа «Весна» доказала, что, при соблюдении требований инструкции по медицинскому применению препарата, Редуксин® является безопасным средством коррекции избыточного веса у целевой категории пациентов.

Итоги наблюдательной программы «Весна» свидетельствуют о потенциале современного комплексного подхода к управлению рисками лекарственных средств, объединяющего изучение эффективности препарата и мероприятия по обеспечению рациональной фармакотерапии. На фоне коренного изменения ассортимента мирового фармацевтического рынка (появление орфанных препаратов, продуктов клеточной терапии) [32] значение программ управления рисками будет возрастать. Более того, применение значительной части инновационных препаратов в отсутствие подобных программ станет невозможным.

Таким образом, опыт компании «Промо-Мед» по обеспечению безопасного и эффективного применения препарата Редуксин® может служить методологической основой для оценки управления рисками, свидетельством применения инновационных подходов при проведении фармакотерапии ожирения в условиях реальной клинической практики. ✨

## Список литературы

1. CFR – Code of Federal Regulations Title 21 // [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov).
2. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. 2010. № 5157.
3. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology / Ed. by C.J. van Boxtel, B. Santoso, I.R. Edwards. Revised 2<sup>nd</sup> edition. IOS Press and Uppsala Monitoring Centre, 2008.
4. Worthen D.B. Pharmaceutical Legislation: A Historical Per-

- spective // Int. J. Pharm. Compd. 2006. Vol. 10. № 1. P. 20–28.
5. Penston J. Fiction and Fantasy in Medical Research: The Large Scale Randomised Trial. London: The London Press, 2003.
6. Van Spal H.G.C., Toren A., Kiss A. et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high impact general medical journals – a systematic sampling review // JAMA. 2007. Vol. 297. № 11. P. 1233–1240.
7. Resnik D.B., Ness E.E. Participants' responsibilities in clinical research // J. Med. Ethics. 2012. Vol. 38. № 12. P. 746–750.
8. Rawlins M. De Testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions // Lancet. 2008.



- Vol. 372. № 9656. P. 2152–2161.
9. *Herbst A.L., Robboy S.J., Scully R.E. et al.* Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974. Vol. 119. № 5. P. 713–724.
  10. *Hazell L., Shakir S.A.* Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review // *Drug Saf.* 2006. Vol. 29. № 5. P. 385–396.
  11. *Landow L.* Monitoring adverse drug events: the Food and Drug Administration MedWatch reporting system // *Reg. Anesth. Pain Med.* 1998. Vol. 23. № 6. Suppl. 2. P. 190–193.
  12. *Boone H.* Conditional Marketing Authorisations in the European Union 2011 // FDA ODAC meeting. Silver Spring, 2011.
  13. *Katz R.* Issues in clinical trial design from the FDA perspective // *Epilepsia.* 2003. Vol. 44. Suppl. 7. P. 9–15.
  14. *Chi G.Y.* Some issues with composite endpoints in clinical trials // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2005. Vol. 19. № 6. P. 609–619.
  15. *Heemstra H.E., de Vruhe R.L., van Weely S. et al.* Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities // *Drug Discov. Today.* 2008. Vol. 13. № 15–16. P. 670–676.
  16. *Bwire R., Freeman J., Houn F.* Managing the teratogenic risk of thalidomide and lenalidomide: an industry perspective // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. № 1. P. 3–8.
  17. *Lis Y., Roberts M.H., Kamble S. et al.* Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency risk management implementation for recent pharmaceutical approvals: report of the International Society for Pharmacoeconomics and outcomes research risk benefit management working group // *Value Health.* 2012. Vol. 15. № 8. P. 1108–1118.
  18. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human, 2004 // [www.ich.org](http://www.ich.org).
  19. *James W.P., Caterson I.D., Coutinho W. et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 10. P. 905–917.
  20. *Scheen A.J.* Sibutramine on cardiovascular outcome // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 2. P. 114–119.
  21. *Banack H.R., Kaufman J.S.* The “obesity paradox” explained // *Epidemiology.* 2013. Vol. 24. № 3. P. 461–462.
  22. *Fox K., Ford I., Steg P.G.* Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9641. P. 817–821.
  23. *Harrison-Woolrych M., Ashton J., Herbison P.* Fatal and non-fatal cardiovascular events in a general population prescribed sibutramine in New Zealand: a prospective cohort study // *Drug. Saf.* 2010. Vol. 33. № 7. P. 605–613.
  24. *Tyczynski J.E., Oleske D.M., Klingman D. et al.* Safety assessment of an anti-obesity drug (sibutramine): a retrospective cohort study // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35. № 8. P. 629–644.
  25. *Avenell A., Broom J., Brown T.J. et al.* Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement // *Health Technol. Assess.* 2004. Vol. 8. № 21. P. 1–182.
  26. *Вахмистров А.В., Вознесенская Т.Г., Посохов С.И.* Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2001. № 12. С. 19–24.
  27. *Вознесенская Т.Г., Сафонова В.А., Платонова Н.М.* Нарушение пищевого поведения и коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000. № 12. С. 49–52.
  28. *Close E.J., Wiles P.G., Lockton J.A. et al.* Diabetic diets and nutritional recommendations: what happens in real life? // *Diabet. Med.* 1992. Vol. 9. № 2. P. 181–188.
  29. *Pharma 2020: The vision. Which path will you take?* // [www.pwc.com](http://www.pwc.com).
  30. *Аметов А.С.* Избыточный вес – эпидемия XXI века // *Медицинская газета.* 2012. № 74. С. 13.
  31. «Редуксин»: инструкция по применению, противопоказания и состав // [www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru).
  32. *Reas D.L., Grilo C.M.* Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder // *Obesity (Silver Spring).* 2008. Vol. 16. № 9. P. 2024–2038.

эндокринология