

ОЦЕНКА РОЛИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА В ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ЯВЛЕНИЯ У ЖИВОТНОГО ПО МЕТОДУ АВОН

А. Сарсадских, эксперт по фармаконадзору Союза предприятий зообизнеса

НАСТОЯЩАЯ СТАТЬЯ ПРЕДЛАГАЕТ ОПИСАНИЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ СВЯЗИ МЕЖДУ ПРИЕМОМ ВЕТЕРИНАРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И ВОЗНИКНОВЕНИЕМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СИМПТОМОВ, КОТОРАЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ИСПОЛЬЗУЕТСЯ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ. СИСТЕМА АВОН ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ ШЕСТИФАКТОРНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ ИМЕЮЩЕЙСЯ ИНФОРМАЦИИ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОМ ЯВЛЕНИИ, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛЯЕТ ПРИСВОИТЬ ВЫЯВЛЕННОМУ СИМПТОМУ НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ПОСЛЕДСТВИЯ ОДИН ИЗ ПЯТИ КОДОВ. ПРЕИМУЩЕСТВОМ СИСТЕМЫ АВОН ЯВЛЯЕТСЯ ЕЕ ГИБКОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КАК РЕГУЛИРУЮЩИМИ ОРГАНАМИ, ТАК И ДЕРЖАТЕЛЯМИ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Законодательство¹ в области обращения лекарственных средств для ветеринарного применения в Европейском союзе предписывает держателям регистрационного удостоверения (РУ) сообщать в регулирующий орган обо всех выявленных нежелательных последствиях после применения лекарственного препарата, информацию о которых сам держатель регистрационного удостоверения мог получить от партнеров, клиентов, ветеринарных врачей и владельцев животных. Сообщения о серьезных нежелательных реакциях, появившихся после применения лекарственного препарата, направляются в ускоренном режиме в течение пятнадцати дней после их поступления, данные об остальных несерьезных нежелательных реакциях направляются в составе сводных или периодических отчетов. В рамках направления ускоренного уведомления о нежелательном явлении держатель регистрационного удос-

товерения должен проанализировать роль применённого лекарственного препарата в возникновении нежелательного явления, написать свое заключение в направляемой форме уведомления и в ответ на запрос регулирующего органа обосновать использование аналитического метода для выявления роли лекарственного препарата. В данной статье мы рассмотрим только анализ роли препарата в возникновении нежелательного явления. Серьезность или несерьезность нежелательного явления не является предметом настоящей статьи.

Система фармаконадзора в Европе существует уже более пятидесяти лет, из которых около двадцати она является хорошо организованной, однако продолжает развиваться и сегодня, благодаря непрерывающейся научной работе Европейского медицинского агентства и промышленных объединений (например VICH, OIE²). Исторически для анализа

¹ EUDRALEX VOLUME 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union — Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use.

² VICH: the International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (<https://www.vichsec.org/>). OIE: the World Organisation for Animal Health (<http://www.oie.int/>).

роли лекарственного препарата в возникновении реакции у животного применяли те же подходы, или же «алгоритмы», как при анализе последствий использования медицинских препаратов для человека. Однако с течением времени данные алгоритмы были адаптированы для условий ветеринарии (адаптация метода Наранджо; метод Крамера; адаптация метода RUCAM — the Roussel Uclaf causality Assessment Method). Тем не менее в силу «слабых мест» адаптированных алгоритмов поиск оптимального решения для выявления роли препарата в возникновении нежелательного явления продолжился. На сегодняшний день на законодательном уровне Европейского союза рекомендована система ABON³, которую с успехом в равной степени используют держатели регистрационного удостоверения и регулирующие органы. Преимуществом данной системы является ее многомерность и комплексность. В определенной степени она разделяет подход нумерических алгоритмов (Наранджо, RUCAM), но, не являясь бальной системой, фактически может быть использована при любом объеме доступной информации о нежелательном явлении. Система ABON представляет собой инструмент, позволяющий охарактеризовать причастность (causality) лекарственного препарата к возникновению нежелательного явления у животного с присвоением одного из буквенных кодов: A, B, O, O1, N. Каждому коду соответствуют свои характеристики предоставленных фактов о нежелательном явлении. Код «A» характеризует сообщение о нежелательном явлении с «вероятной» ролью лекарственного препарата, т.е. выражает гипотезу, что применение лекарственного препарата с наиболее высокой степенью явилось причиной возникновения наблюдаемого клинического проявления. Код «B» означает «возможную» роль лекарственного препарата, т.е. выражает гипотезу, что лекарственный препарат не с наибольшей вероятностью, но с потенциальной возможностью сыграл роль в возникновении нежелательного явления. Коды «O» (неклассифицируемая) и «O1» (без заключения) не подтверждают гипотезу о вероятной роли лекарственного препарата в возникновении нежелательного явления, но и не опровергают такую возможность полностью. Как правило код «O» или «O1» присваивается сообщению, содержание информации в котором не позволяет сделать однозначный вывод о роли препарата или содержит противоречивые факты. Код «N» означает «невероятную» или «маловероятную» роль лекарственного препарата в возникновении нежелательного явления; для присвоения данного кода сообщению о нежелательном явлении, как правило, необходимо предоставить аргументы, подтверждающие иную (не лекарственный препарат) причину возникновения наблюдаемого клинического проявления.

Итак, чтобы присвоить нежелательному проявлению какой-либо предусмотренный системой ABON код, доступную информацию в отношении данного нежелательного проявления необходимо оценить относительно шести основополагающих оценочных факторов. Здесь необходимо прежде всего отметить, что качество полученной информации о примененном лекарственном препарате, самом животном и его анамнезе, обстоятельствах применения лекарственного препарата и выявленном нежелательном клиническом проявлении имеет первостепенное значение. Желательно вместе

с информацией, описывающей все обстоятельства происшедшего нежелательного последствия, также предоставлять результаты анализа крови, лабораторных исследований или патологоанатомическое заключение. Итак, что же это за шесть факторов, или «маяков», для анализа полученной информации, как они помогут сделать нам вывод о роли лекарственного препарата?

Первым фактором является «связь по времени применения и с местом применения», на английском языке этот фактор звучит как 'associative connection'. При анализе информации в отношении данного фактора факт того, что клинический симптом появился в достаточно короткое после применения препарата время и/или в области введения/нанесения лекарственного препарата, будет свидетельствовать в пользу гипотезы о «вероятной» роли лекарственного препарата в возникновении наблюдаемого клинического явления. Факт сокращения проявления симптомов при отмене приема лекарственного препарата и их повторном появлении при возобновлении применения также будет свидетельствовать в пользу этой гипотезы. Здесь можно привести пример о появлении припухлости в области введения вакцины (связь с местом) или приступа рвоты в течение тридцати минут (связь со временем приема) после приема домашним животным таблетки антипаразитарного препарата.

Вторым фактором являются «фармакологические и/или иммунологические свойства лекарственного препарата». В пользу гипотезы о вероятной роли лекарственного препарата будут свидетельствовать факты о том, что наблюдаемый клинический симптом после применения лекарственного препарата соответствует уже ранее известному клиническому проявлению при применении рассматриваемого лекарственного препарата или препаратов той же группы. В качестве примера можно привести поражения желудочно-кишечного тракта разной степени серьезности (язва, гастрит) при длительном применении нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов.

В отношении третьего фактора под названием «клинический или патологический феномен лекарственного препарата» свидетельством в пользу вероятной роли лекарственного препарата будет являться факт того, что наблюдаемое клиническое или патологическое проявление у животного было ранее известно как потенциально возможное последствие применения данного лекарственного препарата или группы подобных препаратов. В качестве примера можно привести возникновение почечной недостаточности на фоне применения амикацина (полусинтетический аминогликозид) у кошек, который по своим свойствам накапливается в почках и не рекомендуется животным с нарушенной функцией почек.

Гипотеза о вероятной роли препарата в возникновении нежелательного явления также возрастает в случае совпадения информации о наблюдаемом клиническом проявлении с «ранее полученными сообщениями» о подобных последствиях применения рассматриваемого лекарственного препарата (четвертый фактор). В результате того, что фармакологическая индустрия продолжает производить новые формы лекарственных препаратов и даже новые действующие вещества, для накопления информации о потенциальном

³ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) — EMA/CVMP/PhVWP/552/2003 — Rev.1 — 'Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products'.

побочном действии этих новых форм потребуется время, поэтому очень важно обращать внимание на подобные новые «сигналы».

Пятым фактором для выдвижения гипотезы о вероятной роли лекарственного препарата в возникновении нежелательного явления является отсутствие «иных причин» возникновения наблюдаемого клинического последствия. Наличие какой-либо в равной степени возможной обозримой причины появления нежелательной реакции, как например одновременное применение нескольких лекарственных препаратов или применение лекарственного препарата с истекшим сроком годности или хранившимся в непредусмотренных инструкцией условиях, будет уменьшать гипотезу о вероятной роли лекарственного препарата. Однозначное выявление «иной» причины позволит присвоить сообщению код маловероятной роли лекарственного препарата — «N».

Последним фактором, свидетельствующим в пользу гипотезы о вероятной роли лекарственного препарата, будет «достоверность» и «объективность» полученной информации, т.е. факт того, что информация о нежелательном явлении получена из надежного источника, не содержит противоречащих фактов и содержит достаточно информации для описания всех обстоятельств применения лекарственного препарата и возникновения нежелательного явления. Соответственно, если у оценивающего сообщение будет повод сомневаться в правдоподобности описанной ситуации или в словах сообщившего оцениваемую информацию лица, то гипотеза о роли лекарственного препарата будет снижаться (коды «O», «O1»).

В завершение настоящей статьи приведем пример присвоения кодов роли лекарственного препарата на примере одного явления с разным объемом информации.

Чтобы присвоить код «A» сообщению о клиническом проявлении, предоставленная информация должна полностью соотноситься с шестью основополагающими факторами: У пятилетней домашней собаки смешанной породы через полчаса после проглатывания антипаразитарного лекарственного препарата (празиквантел, мильбемицин), примененного согласно инструкции по применению (правильный расчет дозы по живой массе животного), возникла рвота, которая самопроизвольно прекратилась в течение 10 минут. По словам ветеринарного врача (по совместимости владельца животного), его собственное животное ничем не болеет, регулярно вакцинируется, получает противопаразитарные таблетки и питается кормом премиум-класса, никаких сопутствующих лекарственных препаратов животному не давалось. Повторной рвоты не наблюдалось, аппетит животного не нарушился, на следующий день после приема таблетки животное выглядит полностью здоровым. В пользу гипотезы о вероятной причинной роли лекарственного препарата говорят следующие факты: связь времени и факта приема таблетки — тридцать минут после приема препарата, отсутствие сопутствующих заболеваний и одновременного применения иных лекарственных препаратов — отсутствие иных причин; согласно мировой ветеринарной практике и содержанию инструкции по применению в редких случаях рвота может быть реакцией на празиквантел и мильбемицин — соответствие фармакологическому и клиническому феномену; сообщения о приступах рвоты после приема таблеток антипаразитарных препаратов поступали и раньше — известный факт побоч-

ного действия; достоверность и полнота информации сомнений не вызывает — ветеринарный врач сотрудничает с держателем РУ, часто назначает лекарственные препараты данного производителя и доволен результатами лечения у своих пациентов.

Чтобы роль лекарственного препарата была оценена как B, внесем некоторые поправки в описание ситуации: «...в момент приема антипаразитарного препарата собаке также дали таблетку препарата амоксициллина для лечения бактериальной инфекции кожи». Гипотеза вероятной роли лекарственного препарата уменьшается в сторону возможной, поскольку одновременное применение нескольких лекарственных препаратов препятствует однозначному выводу: амоксициллин также в редких случаях может спровоцировать желудочно-кишечные реакции.

Роли препарата будет присвоена оценка «O», если «рвота у животного наблюдалась на следующие сутки (несоответствие времени реакции и времени применения лекарственного препарата), информация о здоровье животного отсутствует, нет информации о возможном одновременном применении других лекарственных препаратов».

Недостаток фактов в полученном сообщении о нежелательном явлении может быть оценен кодом «O1», если сообщение будет выглядеть следующим образом: «У домашней собаки, возраст неизвестен (пожилой возраст часто является усугубляющим фактором), порода неизвестна, после проглатывания антипаразитарного лекарственного препарата (празиквантел, мильбемицин) (время реакции не известно), примененного согласно инструкции по применению, по словам владельца, возникла рвота, которая самопроизвольно прекратилась; на следующий день после приема таблетки животное выглядит полностью здоровым (анамнез неизвестен, об иных применяемых препаратах информация отсутствует). Принимая во внимание имеющуюся информацию, сделать однозначный вывод о роли лекарственного препарата не представляется возможным, роль препарата при этом полностью не исключается».

Изменив детали сообщения, причастность препарата можно оценить кодом «N», если ввести дополнительные сведения: «несколько дней назад у животного было диагностировано обострение гастрита, таблетка антипаразитарного препарата была потреблена животным на голодный желудок с утра, иных лекарственных препаратов не применялось, иные диагностированные заболевания у животного отсутствуют».

При анализе роли лекарственного препарата в возникновении нежелательного явления профессиональный опыт ветеринарного специалиста, оценивающего полученную информацию, является залогом успеха проведенного анализа. Вопросы, раскрывающие сущность основополагающих шести факторов оценки системы ABON, приводятся в руководстве Комитета по ветеринарным лекарственным препаратам Европейского медицинского агентства и размещены в открытом доступе с рядом других полезных материалов (<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-veterinary-use-cvmp>).



СОЮЗ ПРЕДПРИЯТИЙ ЗООБИЗНЕСА