# Система фармакологічного нагляду в Україні

Проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) стає все більш актуальною у всьому світі. Це пов’язано насамперед з тим, що в медичній практиці зростає впровадження лікарських засобів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій (ПР), різних за проявом та ступенем тяжкості.

В Україні з 1996 року вперше в історії її системи охорони здоров’я офіційним вивченням ПД ЛЗ почав займатись підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України — Центр побічної дії ліків. Діяльність його була спрямована на збір та аналіз, в першу чергу, власної інформації про ПР, які реєструвались при офіційних клінічних випробуваннях ЛЗ. Одночасно розпочалось створення бази даних спонтанних повідомлень про ПД ЛЗ. В 1999 році ця структура була перетворена у Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру МОЗ України (правонаступник Фармакологічного комітету).

Основними завданнями Відділу фармакологічного нагляду є:

* впровадження в практику охорони здоров’я системи фармакологічного нагляду;
* розробка сучасної методології з питань організації контролю за безпекою ЛЗ при клінічних випробуваннях та при їх застосуванні в медичній практиці;
* розробка та впровадження сучасної наукової методології з питань ви- вчення ПР;
* участь у розробці та впровадженні регламентуючих документів з організації та здійснення контролю за ПР, а також експертизи матеріалів з ПР в Україні;
* здійснення консультативно-методичної та просвітницької діяльності в галузі контролю за ПР ЛЗ;
* налагодження спільно з Центром медичної статистики МОЗ України щорічного збору статистичної інформації про ПР ЛЗ, відповідно до нормативних документів МОЗ України;
* проведення постійного аналізу та узагальнення інформації про ПР ЛЗ з метою надання обґрунтованих рекомендацій для безпечної фармакотерапії та фармакопрофілактики у хворих;
* разом з Головним управлінням освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України здійснювати заходи щодо вдосконалення перед- та післядипломної підготовки лікарів у вищих медичних навчальних закладах та закладах післядипломної освіти III — IV рівнів акредитації в сфері нагляду за ПР ЛЗ;
* здійснення контролю за виконанням лікарями та керівниками лікувально-профілактичних закладів та установ України Інструкції про здійснення нагляду за ПР ЛЗ, затвердженої наказом МОЗ України;
* здійснення експертизи матеріалів на всіх етапах клінічних випробувань ЛЗ в царині контролю за ПР ЛЗ, а також інспекція випадків ПР ЛЗ при медичному застосуванні;
* публікація матеріалів з питань ПР ЛЗ в засобах періодичної медичної інформації та інших виданнях.

Відомо, що контроль за ефективністю та безпекою лікарських засобів — це невід’ємна складова частина GCP та керівництв ІСН. Оптимальне здійснення як стандартних, так і спеціальних алгоритмів вимагає використання уніфікованого підходу до термінів, якими мають користуватись різні за фахом лікарі та лікарі-дослідники при вирішенні завдань фармакологічного нагляду: безпеч-ність (нешкідливість) лікарського засобу; вірогідна побічна реакція; достовірна побічна реакція; можлива побічна реакція; непередбачувана побічна дія; непередбачувана побічна реакція/явище; несерйозна побічна дія; несерйозна побічна реакція або несерйозне побічне явище; передбачувана побічна дія; передбачувана побічна реакція/явище; побічна дія; побічний ефект; серйозна побічна дія; спонтанні повідомлення; сумнівна побічна реакція та інші.

Юридичною основою документів щодо удосконалення державної системи фармакологічного нагляду стали: Закон України «Про лікарські засоби» (1996); Порядок державної реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 13.09.2000 р. # 1422; Інструкція про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затверджена наказом МОЗ України від 01.11.2000 р. # 281 (зареєстровано Міністерством юстиції України 17.11.2000 р. за # 830/5051) — з метою досягнення гармонізації з нормами, що застосовуються у міжнародній практиці, керівництв Міжнародної конференції з гармоні-зації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ІСН) та директив Ради Європейського Економічного Співтовариства з питань фармакологічного нагляду (75/319 ЄЕС з доповненнями, внесеними директивами 83/570/ЄЕС та 93/39/ЄЕС). В грудні 2000 року наказом МОЗ України (# 347 від 19.12.2000 р.) була затверджена «Інструкція про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів» (зареєстровано Міністерством юстиції України 26.12.2000 р. за # 947/5168).

Наказом та Інструкцією в Україні встановлено систему контролю за ПР/ПД ЛЗ та основні вимоги до збору даних, необхідних для здійснення особливого контролю за ПР/ПД ЛЗ, що виникають при медичному застосуванні; а також проведення наукової оцінки цієї інформації. Інструкція застосовується до ЛЗ на етапі клінічних випробувань та/або дозволених до медичного застосування. Контроль за ПР/ПД ЛЗ здійснюється ДФЦ МОЗ України, який залучає для виконання цієї Інструкції співробітників регіональних відділень, які створюються за наказом директора ДФЦ МОЗ України.

В Україні Інструкцією, затвердженою наказом МОЗ, встановлено наступний порядок надходження інформації про ПР/ПД ЛЗ до МОЗ України від лікарів та лікувально-профілактичних установ.

1. Вся інформація про ПР/ПД лікарських засобів надходить до Центру.
2. Інформація про ПР/ПД лікарських засобів надходить до Центру від:
   * лікарів, фармацевтів та медичних працівників незалежно від відомчого підпорядкування і форми власності;
   * виробників/власників реєстрацій-ного посвідчення або їх уповноважених представників;
   * уповноважених міжнародних організацій (ВООЗ, ЄС тощо);
   * медичних інформативних джерел та наукових видань;
   * громадських організацій, які репрезентують інтереси споживачів лікарських засобів, а також громадян;
   * комісії з питань етики (під час клініч-них випробувань лікарських засобів);
   * регіональних відділень.
3. Центр отримує інформацію про ПР/ПД лікарських засобів, систематизує, аналізує відповідно до термінів, що надані у додатку 1 цієї Інструкції, та готує інформаційні повідомлення, аналітичні огляди, експрес-інформацію, методичні рекомендації, пропозиції МОЗ України щодо зміни інструкції для медичного застосування і обігу лікарських засобів тощо.
4. Звіти про підозрювані серйозні побічні реакції Центр має направляти до ВООЗ через бюро ВООЗ в Україні, а копії — до Агенції ЄС.

В лютому 2001 року прийняті накази МОЗ України # 51 від 08.02.2001 р. «Про організацію подання інформації про побічну дію лікарських засобів» та # 52 від 08.02.2001 р. «Про внесення доповнень у  3 пункту 5.1 Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів».

В наказі МОЗ України # 51 від 08.02.2001 р. було дано доручення міністру охорони здоров’я Автономної Республіки Крим, начальникам управлінь охорони здоров’я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій: покласти відповідальність за забезпечення подання закладами охорони здоров’я інформації про ПД ЛЗ до ДФЦ МОЗ України.

Центру медичної статистики МОЗ України: передбачити в програмі звітності за 2001 рік збір статистичної інформації про побічну дію лікарських засобів; узагальнити пропозиції щодо внесення змін в обліково-звітну документацію про побічну дію лікарських засобів до 1 березня 2002 року.

Головному управлінню освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення і Центральному методичному кабінету з вищої медичної освіти МОЗ України: подати пропозиції щодо внесення доповнень до навчальних програм вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти III — IV рівнів акредитації з питань нагляду за побічними діями лікарських засобів.

ДФЦ МОЗ України — забезпечити надання організаційної та методичної допомоги Міністерству охорони здоров’я Автономної Республіки Крим, управлінням охорони здоров’я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, закладам охорони здоров’я щодо подання інформації про побічну дію лікарських засобів; розробити та подати до 1 вересня 2001 року на затвердження до МОЗ України методичні рекомендації про збір та подання інформації про побічну дію лікарських засобів; забезпечувати лікувально-профілактичні заклади бланками «Повідомлення про побічні реакції/дії (ПР/ПД) лікарських засобів (ЛЗ)» для заповнення їх на подання інформації до Державного фармакологічного центру МОЗ України протягом 2001–2005 років.

Наказом МОЗ України # 52 від 08.02.2001 р. у графі «Медична документація» рядок «Форма #» доповнити цифрами «137/о».

В наказі МОЗ України # 292 від 16.07.2001 р. «Про удосконалення організації подання інформації про побічну реакцію лікарських засобів» затверджена форма # 69-здоров галузевої статистичної звітності «Звіт про випадки побічної реакції/дії лікарських засобів в лікувально-профілактичних установах», а також інструкція для складання галузевого звіту за формою 69-здоров — річний «Звіт про випадки побічної реакції/дії лікарських засобів в лікувально-профілактичних установах» та методичні рекомендації з заповнення форми 137/о, а також заповнення та надання карти-повідомлення «Повідомлення про підозрювані серйозні побічні реакції/дії лікарських засобів при проведенні клінічного випробування», методичні рекомендації щодо заповнення та надання карти-повідомлення про будь-які підозрювані серйозні та/або непередбачувані ПР ЛЗ (заповнює виробник/власник реєстраційного посвідчення або їх уповноважений представник). Наказом передбачено графік проведення інформаційно-навчальних нарад з питань організації фармакологічного нагляду з керівниками охорони здоров’я, держадміністрацій регіонів та голов-ними штатними (позаштатними) спеціалістами за фахом «терапія» за участю керівників лікувально-профілактичних установ. Проведення цих заходів доручено спеціалістам ДФЦ МОЗ України. Вперше в практиці охорони здоров’я Центру медичної статистики МОЗ України доручено внести доповнення в інструкції до звітних форм 003/о, 025/о, 025-2/о і 005-6/о стосовно ПР ЛЗ. Цим наказом лікарі та керівники охорони здоров’я всіх ланок зобов’язуються постійно фіксувати та організовувати збір інформації про ПР ЛЗ як супутні захворювання та ускладнення в медичній картці стаціонарного хворого (форма 003/о), медичній картці амбулаторного хворого (форма 025/о) та в звітних формах 066/о «Картка хворого, який вибув із стаціонару», формах 025-6/о, 025-2/о «Талон амбулаторного пацієнта», «Статистичний талон заключних (звітних) діагнозів».

З 2001 року Відділом фармакологічного нагляду розпочата організаційно-методична та просвіт-ницька робота з питань організації фармакологічного нагляду в Україні. На виконання Наказів МОЗ України # 51 від 08.02.2001 р. та # 292 від 16.07.2001 р. було проведено 8 інформаційно-навчальних нарад з питань організації фармакологічного нагляду: з головними штатними (позаштатними) спеціалістами за фахом «терапія» управлінь охорони здоров’я обласних державних адміністрацій; з лікарями-фтизіатрами та співробітниками ка-федри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця; з головними лікарями лікувально-профілактичних закладів та терапевтами Житомирської області та м. Житомира; з представниками лікувально-профілактичних закладів Запорізької та Дніпропетровської областей; з заступниками генераль-них директорів з лікувальної частини ТМО районів м. Києва; з заступниками начальників Управління охорони здоров’я Рівненської області, головними терапевтами Управління охорони здоров’я та ЦРЛ, а також начмедами та завідувачами відділеннями обласних, міських та центральних районних лікарень Рівненської області; з представниками (головні лікарі, заступники головних лікарів, лікарі-терапевти) лікувально-профілактичних закладів Вінницької області та м. Вінниці; з представниками (головні лікарі, заступники головних лікарів, лікарі-терапевти) лікувально-профілактичних закладів Донецької області та м. Донецька.

Всього у нарадах-семінарах з питань організації фармакологічного нагляду в Україні брали участь 530 фахівців.

Істотно, що перші організаційні кроки мають і певні труднощі. Так, ще не налагоджено постійне надходження інформації у формі спонтанних повідомлень від лікарів (табл. 1). Це пов’язано, в першу чергу, з особливостями ментальності більшості лікарів. В колишньому СРСР ця сторона діяльності взагалі не існувала, тому багато поколінь наших колег навчались і працювали в умовах, коли «вголос» обговорювати проблеми ПР/ПД ЛЗ у повсякденній діяльності було просто неможливим. З іншого боку, діяльність Центру та його відповідних підрозділів повинна більше спрямовуватися на роботу безпосередньо з лікарями.

Крім того, питання організації фармакологічного нагляду в Україні лише в 2002 році були висвітлені у доповідях співробітників Центру на засіданнях міждержавної комісії із стандартизації та контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки держав — учасниць СНД і на науково-практичному семінарі «Клінічні випробування лікарських засобів та фармаконагляд в Україні», який проводився 1-2 червня 2001 року в с. Капітанівка за участі 170 лікарів-дослідників.

Співробітники Центру також виступили з доповідями про організацію фармаконагляду в Україні на семінарі «Фармаконагляд. Контроль безпечності ліків», який проводився у рамках проекту ВООЗ «Розвиток національних систем контролю безпечності ліків в нових незалежних державах Східної Європи» під час VII Російського національного конгресу «Людина та ліки» у квітні 2001 року в Москві, РФ.

Відповідно до п. 4.3 Наказу МОЗ України # 51 від 8.02.2001 р. бланки карт-повідомлень ДФЦ МОЗ України вже надійшли до управлінь охорони здоров’я державних адміністрацій (від-повідно до графіка проведення нарад-семінарів) Житомирської, Дніпропетровської, Рівненської, Хмельницької, Запорізької, Волинської, Вінницької, Донецької областей та м. Києва. Істотно, що це поки не задовольняє ті вимоги, які поставлені перед Центром.

На підставі отриманих з 1996 р. карт-повідомлень про ПР ЛЗ, які надійшли від лікарів з лікувально-профілактичних установ і закладів різних регіонів України, а також даних клінічних випробувань, що проводились під контролем ДФЦ МОЗ України (рис. 1), було створено базу даних, яка на теперішній час складає понад 900 повідомлень.

На жаль, зростання кількості повідомлень, які надходять до ДФЦ МОЗ України з 1996 року, не є свідченням того, що система фармакологічного нагляду в Україні вже працює відповідно до міжнародних вимог. Це лише перші кроки її впровадження в практику охорони здоров’я. В країнах, де є міцні підвалини розвитку цієї системи, не завжди спостерігається зростання випадків ПД ЛЗ. Але вони ґрунтуються на даних, які мають доведений причинно-наслідковий зв’язок, підкріплений правовим полем з боку системи медичного страхування. Для порівняння наводимо динаміку надходження до FDA (США) повідомлень про ПД ЛЗ в перші роки започаткування системи «Medwatch» (рис. 2).

Первинний аналіз отриманих даних про ПР ЛЗ вперше дозволив ви- явити певні особливості проявів ПД ЛЗ в Україні та забезпечив стартові умови для створення регламентуючої бази для розбудови державної системи фармакологічного нагляду, а також налагодження як міжнародної співпраці України з моніторингу ПД ЛЗ, так і всередині країни між окремими її регіонами.

Проведення в 2000–2002 роках відділом клінічної фармакології Інституту кардіології ім. академіка М. Д. Стражеска АМН України та відділами фармакологічного нагляду та координації і контролю клінічних випробувань ЛЗ ДФЦ МОЗ України спільної НДР: «Вивчити клініко-фармакологічні особливості побічної дії кардіоваскулярних лікарських засобів на життєдіяльність організму пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями щодо їх ефективного та безпечного застосування» на підставі міжнародного та наукового власного досвіду, отриманого Центром в 1995–2000 роках, дозволило розробити та представити проекти відповідних регламентуючих документів МОЗ України. Аналіз даних спонтанних повідомлень в межах цього дослідження дозволив зробити такі висновки:

* групами ризику щодо частоти виникнення ПД СС ЛЗ (за віковими критеріями) є хворі чоловіки (15,96%) та жінки (37,3%) у віці 42-60 років;
* серед хворих переважали особи з ІХС та АГ (33 та 37% відповідно);
* в структурі випадків ПД СС ЛЗ перші позиції займали кардіологічні ЛЗ (30%) -> інгібітори АПФ (28,3%) -> антагоністи кальцію (18,3%) -> (-адреноблокатори (11,65%);
* серед окремих ЛЗ-представників зазначених фармакологічних груп (АТС, WHO, 1999) за кількістю випадків ПД переважали інгібітор АПФ еналаприл (20%), b-адреноблокатор атенолол (11,53%), антагоніст кальцію ніфедипін (13,3%);
* більшість випадків ПД СС ЛЗ складали несерйозні очікувані реакції (78,3%), випадки серйозної очікуваної ПД в порівнянні з 2000 роком знизились з 31,8% до 20% відповідно;
* за системними проявами домінували ураження серцево-судинної системи (46,67%), ураження шкіри та травного тракту (по 13,3%);
* у 48,3% випадків ПД ЛЗ виникала внаслідок одночасного застосування 3-х і більше препаратів;
* обтяжений алергологічний анамнез зустрічався у 7-8% хворих з випадками ПД СС ЛЗ;
* додаткова фармакотерапія при лікуванні наслідків ПД ЛЗ в 2000–2001 роках зустрічалась у 14,29% хворих.

Дослідниками ще на першому етапі цього пошуку (наприкінці 90-х років) був обґрунтований висновок та пропозиції для ДФЦ МОЗ України щодо необхідності створення в Україні державної системи фармакологічного нагляду.

Серед першочергових завдань з питань контролю за ПД ЛЗ в Україні постали такі:

* створення інфраструктури під-розділів Центру, організація та координація їх діяльності з виявлення, збору інформації та аналізу причин, особливостей механізмів розвитку побічних реакцій на вітчизняні та закордонні ЛЗ, взаємодія в цьому напрямку з органами охорони здоров’я, лікувально-профі-лактичними установами і закладами незалежно від їх галузевого підпорядкування, виробниками ЛЗ;
* формування національного ін-формаційно-аналітичного банку даних щодо побічної дії ЛЗ;
* створення мережі регіональних центрів для вивчення побічної дії ЛЗ та координації їх діяльності, підготовка для них під керівництвом клінічних фармакологів фахівців з питань фармакологічного нагляду;
* підготовка та подання в МОЗ України узагальнених даних про побічні реакції на ЛЗ, які зареєстровані в країні для прийняття відповідних заходів щодо зміни інструкцій або їх заборони (так, за період існування відділу фармакологічного нагляду Центром вже були розглянуті різні питання про обіг, медичне застосування та прийняті відповідні регулюючі рішення щодо таких ЛЗ, як фенацетин, анальгін, циметидин, еуфілін, бутадіон, антимікробні лікарські засоби групи нітрофуранів, гентаміцину, трамадолу-М, препаратів ехінацеї, деяких гомеопатичних ЛЗ);
* налагодження взаємозв’язків з міжнародними організаціями в царині фармакологічного нагляду, обмін інформацією з відповідним центром ВООЗ з моніторингу ЛЗ, європейськими організаціями, країнами СНД;
* налагодження просвітницької роботи з населенням та співпраця із засобами масової інформації з метою підвищення культури використання та застосування ЛЗ;
* підготовка та надання методичної інформації щодо діяльності в галузі фармакологічного нагляду регіональним відділенням, медичним та аптечним працівникам (так, інформація про ПР друкується в більш ніж 10 спеціальних засобах медичної інформації та періодичних виданнях: «Вісник фармакології і фармації», «Ліки», «Фармацевтичний журнал», «Клінічна фармація», «Український кардіологічний журнал», «Український пульмонологічний журнал», «Сучасні проблеми токсикології», «Український медичний часопис» та інших).

Співробітниками Відділу фармакологічного нагляду разом з фахівцями інших підрозділів Центру вже видані монографії, довідники, керівництва; опубліковано понад 20 журнальних статей та близько 30 матеріалів, тез доповідей на наукових конференціях, з’їздах тощо; прочитано понад 50 лекцій для лікарів та медичних працівників, науковців з різних аспектів здійснення фармакологічного нагляду та вивчення ПР/ПД ЛЗ.

Інформація про ПР ЛЗ надходить до Відділу фармакологічного нагляду від лікарів з різних регіонів України з 1996 року. Аналіз отриманих карт-повідомлень про ПР ЛЗ показав, що відзначається поступове зростання кількості повідомлень про ПР на різні групи ЛЗ у 2000–2001 роках. Саме в ці роки почалося створення системи фармакологічного нагляду в України. Нижче ми наводимо деякі основні дані аналізу інформації про ПР ЛЗ за спонтанними повідомленнями.

Так, в 2001 році до Відділу фармакологічного нагляду надійшло 237 спонтанних повідомлень про ПД ЛЗ. З них дані про ПД ЛЗ складали при застосуванні ЛЗ вітчизняного виробництва 61,6% та закордонного — 38,4%.

Вікові та статеві особливості контингенту хворих, у яких відзначались ускладнення фармакотерапії, відображені у таблиці 2.

Аналіз структури випадків ПД ЛЗ показав, що найчастіше ПД зустрічалась при застосуванні серцево-судинних та протимікробних ЛЗ (табл. 3).

Структура системних уражень представлена на рисунку 3.

Переважна більшість з них належить до очікуваних несерйозних ПД. Не було виявлено будь-яких неочікуваних (серйозних або несерйозних). Істотно, що це потребує відповідної уваги як лікарів загальної практики, так і фахівців за лікувальним профілем, а також розробки конкретних профілактичних заходів на рівні галузі, регіонів, окремих лікувально-профілактичних закладів і установ.

Більша частина випадків ПД ЛЗ виникала внаслідок поліпрагмазії: при монофармакотерапії — 9,28%; при одночасному застосуванні до трьох ЛЗ — 52,32%; до п’яти ЛЗ — 31,65%; понад п’ять ЛЗ — 6,75% випадків. Серед них особи з обтяженим алергологічним анамнезом складали 10,1%, що відповідає міжнародним даним (до 15%) [18]. Видужання з наслідками у зв’язку з розвитком ПД ЛЗ відмічалось у 2,4% хворих, а в 3,36% пацієнтів стан залишався без змін, незважаючи на застосовані заходи. Слід підкреслити, що необхідність у додаткових лікувальних, зокрема фармакотерапевтичних, заходах виникала у 46,3% хворих.

Процес організації системи фармакологічного нагляду в Україні складний і тривалий. Підсумовуючи викладені матеріали, слід наголосити, що розбудова системи фармакологічного нагляду в Україні буде впливати на регуляцію фармацевтичного ринку через спеціалістів, зменшувати витрати на заходи «прикриття» та додаткове лікування, а також спонукати до відповідних адміністративних заходів, а саме: обмеження (зміни показань/протипоказань, внесення уточнень в інструкцію для медичного застосування) або повної (тимчасової) заборони медичного застосування ЛЗ. Крім того, система фармакологічного нагляду сприятиме підвищенню якості й безпечності лікарських засобів, що, в свою чергу, впливатиме на економічні і демографічні процеси, завдяки більш ефективному лікуванню хворих та поліпшенню якості їх життя.

Відомо, що частота виникнення ПР у госпіталізованих пацієнтів складає від 1,5 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації, як наслідок ПР — від 1 до 5,5 днів [9, 10]. Летальність від ПР займає 5 місце в світі після серцево-судинних, легеневих, онкологічних захворювань, травм. В деяких країнах (наприклад, США) економічні витрати, пов’язані з проведенням додаткових заходів при розвитку ПР, складають 76,6 млн. доларів на рік. Аналогічна ситуація характерна для багатьох країн Старого світу. Всесвітня Організація Охорони Здоров’я (ВООЗ) приділяє велику увагу цій проблемі. ВООЗ координує та підтримує діяльність національних центрів контролю за безпекою ЛЗ більш ніж 60 країн світу, які беруть участь у міжнародній програмі з моніторингу ПР/ПД (побічної дії) ЛЗ.

В теперішній час вважається, що основними шляхами вирішення проблеми попередження ускладнень при медичному застосуванні ЛЗ є або виробництво та випуск на фармацевтичний ринок нових, більш якісних, ефективних та безпечних ЛЗ, або, як вважають експерти ВООЗ, розвиток системи здійснення більш оптимального контролю за їх безпекою. Останній підхід отримав назву фармакологічного нагляду.

Система фармакологічного нагляду — це державна система збору, наукової оцінки інформації про ПР лікарських засобів при їх медичному застосуванні з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

В умовах використання в Україні більш ніж 8 тисяч зареєстрованих ЛЗ важливість проблеми безпечного застосування ліків та контролю за цим шляхом створення сучасної системи фармакологічного нагляду є одним з актуальних завдань системи охорони здоров’я.

З давніх давен лікарські засоби (ЛЗ) визнавались не тільки корисними, але й, в певній мірі, небезпечними для організму людини. У зв’язку з цим спроби суспільства впливати на якість та безпеку ліків відомі вже з часів середньовіччя. Вперше в історії людства медична громадськість та лікарі-спеціалісти почали приділяти увагу проблемі безпечного застосування ЛЗ лише наприкінці ХІХ сторіччя. [16].

На початку ХХ сторіччя в Німеччині, Великобританії, США та інших країнах видаються перші законодавчі акти про вимоги до обігу ЛЗ, а в його другій половині міжнародна кооперація в справі контролю за ефективністю та безпекою ЛЗ стає одним з провідних напрямків державної політики в галузі ліків. В 30-ті роки США стали першою державою в світі, яка внесла у Федеральне законодавство додатки, щоб забезпечити кращі гарантії безпеки ЛЗ, і утворила державний орган з функцією контролю за якістю харчових продуктів та ЛЗ (FDA), якому був доручений постійний нагляд за гарантуванням ефективності та безпеки нових препаратів, що надходили на фармацевтичний ринок країни. Поступово аналогічні структури почали створюватись в національних службах охорони здоров’я в інших державах. Але переломним для міжнародного співтовариства в цьому напрямку став 1961 рік — „талідомідова трагедія“, виявлення розвитку „грей-синдрому“ у дітей при застосуванні хлорамфеніколу; заборона в 1971 році використання діетилстильбестрола у зв’язку з розвитком злоякісних пухлин в статевих органах дівчаток, матері яких застосовували цей препарат, змушують світову медичну громадськість та урядові установи зосередити зусилля на заходах, які б надійно забезпечували безпеку пацієнтів як при клінічних випробуваннях нових ЛЗ, так і при їх медичному застосуванні. Слід підкреслити, що поряд із зазначеними вище „великими катастрофами“ було виявлено чимало інших „дрібних“ ускладнень, які не набули такого широкого резонансу, але негативно впливали на якість життя пацієнтів; на цих прикладах був закритий подальший шлях цілому ряду небезпечних ЛЗ: клозапіну, діпірону, ізоксикаму, практололу, талідоміду, бромкріптину, діетил-стільбестролу, фенілпропаноламіну та іншим [16].

У 80-ті роки завдяки зусиллям, в першу чергу ВООЗ, сформувався та затвердився комплексний погляд на проблему безпеки ліків, який був позитивно прийнятий національними службами охорони здоров’я всіх країн світу. Він містив у собі обґрунтовані експертами ВООЗ як огляди схем застосування ЛЗ, так і шляхи виявлення нових та тих, що рідко зустрічаються, побічних ефектів, а також експертний інструмент для перевірки гіпотез виникнення ПР та причинно-наслідкового зв’язку між застосуванням ЛЗ і його негативним впливом мережу центрів для проведення подальших досліджень з контролю випадків ПР ЛЗ на етапі клінічних випробувань та постреєстраційних досліджень із залученням відповідних контингентів хворих.

Подальшим кроком вперед в справі розбудови більш „безпечного світу“ ліків стала діяльність Європейського співтовариства. Протягом декількох десятиріч (з 1957 року) структурні підрозділи цієї міжнародної організації, створені в 1975 році — Фармацевтичний комітет, Постійний комітет з лікарських препаратів для людини та інші — здійснювали суттєвий внесок в справу створення та гармонізації системи фармакологічного нагляду не тільки на Європейському просторі; до цього в різні роки приєднались, за сприяння ВООЗ, Японія, США, Канада.

В 1964 році вступає в дію перша програма ВООЗ (WHO, 1972) з моніторингу ПД ЛЗ. В 60 країнах світу були створені Національні центри, які співпрацюють за цією міжнародною програмою (Україна прийнята до неї в 2001 році як асоційований учасник).

Експертами ВООЗ були виявлені основні фактори, за яких виникає ПР/ПД ЛЗ [16, 17].

1. Фактори, які не пов’язані з дією ліків:
   * особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички);
   * зовнішні, щодо хворого, фактори (лікар, який проводить фармакотерапію, екологічне оточення, умови праці тощо).
2. Фактори, які пов’язані з дією ліків:
   * особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
   * адекватність вибору препарату;
   * метод застосування препарату;
   * взаємодія ЛЗ при поліпрагмазії.

Принципово, з точки зору доклінічного вивчення та клінічного моніторингу ПР/ПД ЛЗ були виділені наступні їх групи.

1. Алергічні, що не залежать від дози ЛЗ, — тип В.
2. Токсичні, що залежать від дози ЛЗ, — тип А.
3. Місцеві — у ділянках введення.
4. Реакції при взаємодії ЛЗ — виникають на тлі прийому кількох ЛЗ і є наслідком їх взаємовпливу на процеси фармакокінетики та/або фармакодинаміки.
5. Реакції на відміну ЛЗ — виникають при відміні ЛЗ.
6. Тератогенні ефекти — аномалії розвитку плода, які пов’язані з застосуванням ЛЗ.
7. Канцерогенні ефекти — утворення пухлин, пов’язане із застосуванням ЛЗ.

Все це дозволило наприкінці ХХ сторіччя досягти взаєморозуміння щодо принципових підходів до функціонування системи контролю за безпекою ліків та об’єднати весь комплекс заходів у суспільстві, який отримав назву — фармакологічний нагляд.

Фармакологічний нагляд — відповідно до частини 5А, статті 29а положень Фармацевтичного Європейського законодавства Європейського Союзу — система, яка гарантує, що на підставі отриманої інформації про негативні реакції на лікарські препарати в умовах їх звичайного застосування будуть прийматися відповідні регламентуючі рішення стосовно ліцензованих в ЄС ЛЗ [11]. Ця система повинна використовуватись для збору даних, які необхідні для здійснення нагляду за ЛЗ, при спеціальному контролі ПР у людини, а також при проведенні наукової оцінки цієї інформації. Така інформація повинна співставлятись із вживанням цих ЛЗ.

Система фармакологічного нагляду повинна проводити також порівняльне вивчення даних про частоту неправильного застосування та серйозних випадків зловживання ЛЗ.

Наразі визначені наступні принципові форми збору та аналізу інформації про ПР/ПД ЛЗ на дореєстраційному і постреєстраційному етапах [17]:

1. Офіційні клінічні випробування дозволяють виявляти тільки такі ПР/ПД, що часто виникають — позаяк проводяться на обмеженій кількості хворих (до 300). Частота ПР складає 1:200.
2. Епідеміологічні дослідження, які проводяться після дозволу ЛЗ до широкого застосування, на 5-10 тисячах та більше хворих (при них виявляють, як правило, несподівані побічні ефекти).
3. Система реєстрації окремих повідомлень про побічні ефекти.
4. Загальнонаціональні статистичні дослідження.
5. Контрольовані клінічні дослідження (при вивчені нових ЛЗ).

Всі зазначені вище напрямки збору інформації мають свою специфіку при безпосередньому отриманні повідомлень, виходячи з мети досліджень, рекомендованих ВООЗ [15]. Завдяки зусиллям ВООЗ сформувалась і продовжує розвиватись система обміну інформацією про небажані ПД ЛЗ.

ВООЗ розроблені спеціальні методи спостереження та підходи до об’єктивного виявлення ПР/ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні.

1. Епізодичні випадкові повідомлення
2. Добровільні організовані повідомлення (в Україні — карта спонтанних повідомлень).
3. Інші системи організації спостережень на етапах широкого медичного застосування ЛЗ: реєстрація певних ПД ЛЗ; проспективні дослідження (дослідження в групах пацієнтів); ретроспективні дослідження (вивчення виявлених випадків); популяційна статистика; узагальнення інформації із всіх джерел реєстрації ПД ЛЗ.

Методи отримання повідомлень про ПР/ПД ЛЗ (М.Н.Г. Дюкс, 1995) класифікуються за п’ятьма типами.

1. Спонтанні повідомлення — надають можливість залучити населення та здійснювати контроль за ПД всіх ЛЗ, які дозволені до медичного застосування в країні; строки вивчення ПД не обмежені; існує можливість розподілу пацієнтів за відповідними групами; істотно не порушується перебіг подій; незначні витрати на дослідження.
2. Активний моніторинг стаціонарів — базується на зборі демографічних, соціальних та медичних даних про всіх пацієнтів, які потрапляють в стаціонар.
3. Рецептурний моніторинг — базується на систематичному зборі та аналізі рецептів, які виписуються на новий ЛЗ; водночас встановлюється контакт з лікарем, котрий особисто повідомляє про дію препаратів.
4. Вивчення в групах — принципово передбачає визначення групи пацієнтів, які застосовують відповідний ЛЗ та контрольної групи для проведення порівняння ефективності та безпеки фармакотерапії.
5. Порівняльне вивчення — базується на відборі пацієнтів з характерною негативною реакцією на відповідній ЛЗ та пацієнтів, у яких відсутня така реакція на цей ЛЗ.

Слід підкреслити, що кількість пацієнтів при клінічних випробуваннях обмежена (від 25 до 1000 осіб) і не дозволяє робити остаточні висновки щодо особливостей ПР досліджуваного ЛЗ [2, 14, 15]. Тому тільки при масовому виробництві та медичному застосуванні протягом багатьох років прояснюється дійсна картина небезпечних властивостей ЛЗ.

В межах міжнародної кооперації з контролю за ПР/ПД ЛЗ всі національні дані про небажані реакції на ЛЗ надходять до банку інформації ВООЗ, який містить зараз близько 2 млн. повідомлень про несприятливі ПР ЛЗ. Центр в м. Упсала (Швеція) отримує щорічно близько 200 тисяч повідомлень від країн-членів програм ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ.

В колишньому СРСР в 1969 році при Міністерстві охорони здоров’я був організований відділ обліку, систематизації та експрес-інформації про побічну дію ліків, з 1973 року перетворений у Всесоюзний організаційно-методичний центр з вивчення побічної дії ЛЗ. Відповідний наказ МОЗ СРСР зобов’язував лікувальні установи реагувати на виявлену побічну дію, але все це мало переважно декларативний характер і на той час вже не відповідало ані внутрішнім вимогам охорони здоров’я, ані міжнародним. Головним позитивним підсумком діяльності цієї установи було те, що узагальнювалась та доходила до фахівців постійна оперативна об’єктивна друкована інформація про побічну дію ліків, яка була доступна для кожного лікаря.

1997 року в Росії був утворений Федеральний центр з вивчення побічної дії ЛЗ МОЗ РФ, 1998 року модернізований у Науково-практичний центр з контролю побічної дії ЛЗ МОЗ РФ. З прийняттям в 1998 році закону «Про лікарські засоби», на теперішній час створено 29 регіональних центрів з контролю за безпекою ЛЗ. Вони функціонують на різних базах — кафедрах медичних інститутів та університетів, інформаційно-методичних центрах; як правило, їх керівниками є лікарі зі спеціальності „клінічна фармакологія“ з досвідом роботи не менш як два роки (у державному реєстрі Російської Федерації спеціальність „лікар-клінічний фармаколог“ введена наприкінці 80-х років минулого сторіччя). Ці регіональні центри незалежні, фінансуються із місцевих бюджетів і не підпорядковані Федеральному центру. Вони мають право самостійно взаємодіяти з фірмами-виробниками ЛЗ, проводити відповідні експертизи ПД ЛЗ, можуть призначати клінічні бази для відповідних випробувань ЛЗ. Для цього проліцензовано понад 300 медичних закладів.

В 2001 році банк даних у Федеральному центрі Росіі нарахував 1331 повідомлення, 40-50% із них містили інформацію про серйозні очікувані ПД ЛЗ. Існує система подвійних реєстраційних номерів для регіональних центрів та Федерального. Карти спонтанних повідомлень надсилають лікарі з усіх спеціальностей. Первинна обробка проводиться на рівні регіональних центрів, повідомлення про серйозні підозрювані ПР надходять до Федерального центру. База даних про ПД ЛЗ враховує всі зауваження щодо її вдосконалення, в першу чергу картповідомлень із визначенням причинно-наслідкового зв’язку та можливістю шифрування згідно з вимогами ВООЗ. Використовують також критерії ВООЗ для визначення вірогідності причинного зв’язку (реакція достовірна, вірогідна, можлива, сумнівна, умовна, не підлягає діагностуванню).

Наразі діяльність цієї структури ґрунтується на відповідній законодавчій базі Росії та її регіонів у співпраці з міжнародними організаціями (ВООЗ, СНД, тощо). Створена розгалужена сітка регіональних підрозділів Федерального центру. В 1997 році Російська Федерація приєдналась до Міжнародної програми ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ.

З 1997 року в Росії видається інформаційний бюлетень «Безопасность лекарств» для лікарів, медичних працівників та фахівців у галузі клінічної фармакології та фармакологічного нагляду.

Ще одна країна СНД — Вірменія стала учасником цієї програми ВООЗ в 1994 році.

Таким чином, на межі ХХ та ХХІ сторіч у багатьох країнах світу склалися міжнародні та національні системи контролю за безпекою ЛЗ. Відповідні завдання постали і перед молодою українською державою.

#### Література

* Астахова А. В. Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарст-во/побочная реакция). //Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемирного национального конгресса «Человек и лекарство», 1998 г., Москва, с.45-55.
* Белоусов Ю. Б., Мальцев В. И., Ефимцева Т. К. Клинический этап разработки лекарственных средств. В книге: «Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств» (под редакцией члена-корреспондента АМН Украины А. В. Стефанова и др.). К., Издательский дом «Авиценна», 2001, 426 с.
* Викторов А. П. и другие. Контроль за безопасностью лекарственных препаратов в мире и проблемы развития фармакологического надзора в Украине.//Провизор, 2002, # 1, с.9-13.
* Викторов А. П., Коваленко В. Н., Ковтун Л. И. Фармакологический надзор. В книге: «Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств» (под редакцией члена-корреспондента АМН Украины А. В. Стефанова и др.). К., Издательский дом «Авиценна», 2001, с.288-314.
* Вікторов О., Ковтун Л. Проблеми розвитку фармакологічного нагляду в Україні.//Вісник фармакології і фармації, 2002, # 1.
* Вікторов О. П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків.// Фармакологічний журнал, 1995 # 6 с. 6-12.
* Вікторов О. П., Єфімцева Т. К., Коваленко В. М. та ін. Фармакологічний нагляд — сучасні підходи до створення в Україні.//II Національний з’їзд фармакологів України. Тези доповідей, Дніпропетровськ, 2001, с.41-42.
* Коваленко В. Н., Викторов А. П. Этические проблемы фармаконадзора: производитель, врач, исследователь, организаторы здравоохранения. I Національний конгрес з білетики. Тезисы докладов, Киев, 2001, 51с.
* Кукес В. Г. Побочное действие лекарственных средств.// Тезисы докладов ІІ Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, РЦ «Фарминфо», 1995, 53 с.
* Лепахин В. К., Астахова А. Л. Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество.// Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемирного национального конгресса «Человек и лекарство», 1998 г., Москва, с.2-15.
* Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор (редакторы-составители В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий), К., Морион Лтд,1998, 384 с.
* Чельцов В. В. Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств.// Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемирного национального конгресса «Человек и лекарство», 1998 г., Москва, с.21-24.
* International drug monitoring: the role of national centres: report of a WHO meeting. // WHO Technical Report Series, 1972.- р.498.
* Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии.М.:Медицина, 2000, 744 с.
* Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение (под редакцией М. Н. Г. Дюкса) Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек, 1995, 219 с.
* Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение (под редакцией М. Н. Г. Дюкса). Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, М5. Кыргызстан, Бишкек, 1995, 219 с.
* Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: в 2-х томах, М.:Медицина, 1991, т.1, 656 с.
* Паттерсон Р. и другие Аллергические болезни: диагностика и лечение: Перевод с английского (под редакцией академика РАМН А. Г. Чучалина и других). М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000, 768 с.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця 1. Співвідношення надходження спонтанних повідомлень про ПР/ПД ЛЗ в регіонах України та кількості лікарів/лікарів-терапевтів (за даними 2001 р.) | | | | | |
| Території | Загальна кількість лікарів | Кількість лікарів-терапевтів | Кількість лікарів на 1 карту | Кількість лікарів-терапевтів на 1 карту | Кількість карт |
| АР Крим | 9350 | 1135 | 151 | 18 | 62 |
| Вінницька | 7494 | 1008 | 208 | 28 | 36 |
| Волинська | 3935 | 510 | - | - | - |
| Дніпропетровська | 15023 | 2160 | - | - | - |
| Донецька | 19462 | 2819 | 19462 | 2819 | 1 |
| Житомирська | 4713 | 653 | - | - | - |
| Закарпатська | 4457 | 729 | - | - | - |
| Запорізька | 8483 | 1254 | 8483 | 1254 | 1 |
| Івано-Франківська | 6200 | 739 | 443 | 52 | 14 |
| Київська | 5455 | 763 | - | - | - |
| Кіровоградська | 3641 | 475 | - | - | - |
| Луганська | 9882 | 1566 | 395 | 62 | 25 |
| Львівська | 11624 | 1508 | - | - | - |
| Миколаївська | 4000 | 500 | - | - | - |
| Одеська | 10612 | 1413 | - | - | - |
| Полтавська | 6924 | 993 | - | - | - |
| Рівненська | 4058 | 557 | - | - | - |
| Сумська | 4341 | 607 | - | - | - |
| Тернопільська | 5130 | 694 | 61 | 8 | 84 |
| Харківська | 13176 | 1743 | - | - | - |
| Херсонська | 3877 | 573 | - | - | - |
| Хмельницька | 4761 | 693 | 2380 | 346 | 2 |
| Черкаська | 4950 | 742 | - | - | - |
| Чернівецька | 4304 | 611 | - | - | - |
| Чернігівська | 4224 | 680 | - | - | - |
| м. Київ | 16701 | 2021 | 1392 | 168 | 12 |
| м. Севастополь | 1724 | 230 | - | - | - |
| Україна | 198501 | 27376 | 837 | 115 |  |

|  |
| --- |
|  |
| Таблиця 2. Розподіл випадків побічної дії лікарських засобів у хворих за віком та статтю (за даними спонтанних повідомлень, 2001 р.) | | | | | |
| Дорослі | | | Діти | | |
| Вік, років | Чоловіки | Жінки | Вік, років | Хлопчики | Дівчата |
| 18-30 | 23 | 25 | До 1 | - | - |
| 31-45 | 19 | 26 | 1-3. | - | - |
| 46-60 | 27 | 32 | 4-7 | 2 | - |
| 61-72 | 27 | 19 | 8-11 | 1 | 1 |
| 73-80 | 17 | 5 | 12-14 | 1 | - |
| 81 і старіше | 4 | 2 | 15-17 | 3 | 3 |
| Всього | 117 | 119 | Всього | 7 | 4 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Таблиця 3. Групи ЛЗ (згідно з АТС, WHO, 1999), з представниками яких були пов’язані випадки ПД (за даними спонтанних повідомлень, 2001 р.) | | | | | |
| Групи ЛЗ | Кількість випадків, % |  |  |  |  |
| ЛЗ, які впливають на травну систему та метаболізм | 7,59 |  |  |  |  |
| ЛЗ, які впливають на систему крові та гемопоез | 8,01 |  |  |  |  |
| ЛЗ, які впливають на серцево-судинну систему | 27,00 |  |  |  |  |
| Дерматологічні ЛЗ | 1,26 |  |  |  |  |
| ЛЗ, які впливають на сечостатеву систему та статеві гормони | 2,96 |  |  |  |  |
| Препарати гормонів для системного застосування | 2,11 |  |  |  |  |
| Протимікробні засоби для системного застосування | 27,43 |  |  |  |  |
| Антинеопластичні та імуномоделюючі засоби | 1,26 |  |  |  |  |
| ЛЗ, які впливають на опорно-руховий апарат | 5,48 |  |  |  |  |
| ЛЗ, які діють на нервову систему | 6,34 |  |  |  |  |
| Протипаразитарні засоби, інсектициди, репеленти | 0,85 |  |  |  |  |
| Засоби, які діють на респіраторну систему | 5,91 |  |  |  |  |
| Засоби, які діють на органи чуття | 2,11 |  |  |  |  |
| Різні засоби | 1,69 |  |  |  |  |

