

О.В. Стефанов**О.П. Вікторов****В.І. Мальцев****Л.І. Ковтун****І.О. Логвіна**

Державний
фармакологічний центр
МОЗ України

КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗПЕКОЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ: СИСТЕМА ФАРМАКОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

Ключові слова: побічна дія лікарських засобів, фармакологічний нагляд.

Резюме. Викладено дані розвитку та сучасного стану системи контролю за безпекою лікарських засобів у світі, роль Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших міжнародних організацій. Розглянуто проблеми та завдання, які поставлено перед Україною у реалізації цього важливого напрямку державної політики в галузі лікарських засобів.

У другій половині ХХ ст. проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) стала глобальною. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) летальність від побічної дії (ПД) ЛЗ займає 5-те місце у світі після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, злоякісних новоутворень, травм (Астахова А.В., 1998; Лепяхин В.К., Астахова А.В., 1998). Економічні витрати в деяких країнах (наприклад, США), пов'язані з проведенням додаткових заходів, зумовлених розвитком ПД, становлять до 76,6 млн дол. США щорічно.

ВООЗ приділяє велику увагу цій проблемі, координує та підтримує діяльність національних центрів з контролю за безпекою ЛЗ більше ніж 60 країн світу, які беруть участь у міжнародній програмі моніторингу ПД ЛЗ.

Одним із основних шляхів підвищення ефективності та безпеки ЛЗ, як вважають експерти ВООЗ, є розвиток **системи фармакологічного нагляду** — державної системи збору, наукової оцінки інформації про ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

В історії людства переломним для міжнародного співтовариства в цьому напрямку стали 1961 р. — «талідомідова трагедія», виявлення розвитку «сірого синдрому» у дітей при застосуванні хлорамфеніколу, 1971 р. — заборона застосування діетилстильбестролу у зв'язку з виявленим розвитком злоякісних пухлин у статевих органах дівчаток, матері яких застосовували цей препарат, що змусило світову медичну громадськість та урядові установи зосередити зусилля на заходах, які б гарантували безпеку пацієнтів як при клінічних випробуваннях нових ЛЗ, так і при їх застосуванні. Окрім зазначених вище «великих катастроф» було виявлено чимало інших «дрібних» ускладнень, які не набули широкого резонансу, але негативно вплинули на якість життя пацієнтів. У зв'язку з виявленими ПД були зняті з виробництва або суттєво обмежені у застосуванні деякі небезпечні ЛЗ: клозапін, дипірон, ізок-

сикам, практолол, бромкриптин, фенілпропаноламін та ін. (Дюкс М.Н.Г., 1995; Вікторов А.П. і соавт., 2001).

У 80-ті роки ХХ ст. завдяки зусиллям ВООЗ сформувалося та утвердилося комплексне бачення проблеми безпеки ЛЗ, яке було схвалене національними службами охорони здоров'я всіх країн світу. Воно базувалося на обґрунтованих експертами ВООЗ схемах застосування ЛЗ, на методах виявлення нових ПД і тих, які рідко виявляють, а також передбачало створення експертної бази для перевірки гіпотез виникнення ПД та встановлення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ЛЗ та його негативним впливом (включає мережу центрів для проведення подальших досліджень з контролю випадків ПД ЛЗ (на етапі клінічних випробувань та постреєстраційних досліджень), залучення з цією метою відповідних контингентів хворих.

Наступним кроком у розбудові «безпечного світу» ЛЗ стала діяльність Європейського Співтовариства (ЄС). Протягом декількох десятиріч (починаючи з 1957 р.) у рамках цієї міжнародної структури (Європейська комісія, Фармацевтичний комітет, Постійний комітет з лікарських препаратів для людини тощо) зроблено суттєвий внесок у справу створення системи фармакологічного нагляду.

Відповідно до частини 5А, статті 29а положень директиви 75/319/ЕЕС фармацевтичного законодавства ЄС фармакологічний нагляд — це система, яка гарантує, що на підставі отриманої інформації про негативні реакції на лікарські препарати в умовах їх звичайного застосування буде вжито відповідних регламентуючих заходів щодо ЛЗ, ліцензованих в ЄС (Усенко В.А., Спасокукоцький А.Л., 1998). Цю систему рекомендовано використовувати для збору даних, необхідних для здійснення нагляду за ЛЗ, при спеціальному (особливому) контролі щодо побічних реакцій (ПР) у людини, а також при науковому аналізі цієї інформації. Система фармакологічного нагляду передбачає по-

рівняльне вивчення даних про частоту виявлених випадків неправильного застосування та серйозних випадків зловживання ЛЗ.

ВООЗ розроблені спеціальні методи спостереження та підходи до об'єктивного виявлення ПР/ПД ЛЗ при їх застосуванні (Дюкс М.Н.Г., 1995; Вікторов О., Ковтун Л., 2002):

- епізодичні випадкові повідомлення;
- добровільні організовані повідомлення (в Україні — карта спонтанних повідомлень);
- інші системи організації спостережень на етапах широкого застосування ЛЗ: реєстрація певних ПД ЛЗ, проспективні дослідження, ретроспективні дослідження, популяційна статистика, узагальненя інформації зі всіх джерел реєстрації ПД ЛЗ.

Лише при масовому виробництві та застосуванні протягом багатьох років з'ясується повна картина небезпечних властивостей ЛЗ.

У межах міжнародної кооперації з контролю за ПР/ПД ЛЗ всі національні дані про негативні реакції на ЛЗ надходять до банку інформації ВООЗ, який містить на сьогодні понад 2 млн повідомлень про негативні ПР/ПД ЛЗ. Центр в м. Упсала (Швеція) щорічно отримує близько 200 тис. повідомлень від країн — учасниць програм ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ.

В Україні після проголошення незалежності вперше в історії існування її системи охорони здоров'я офіційним вивченням ПД ЛЗ з 1996 р. почав займатися підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України — Центр ПД ЛЗ. Його діяльність була спрямована на збір та аналіз в першу чергу власної інформації про ПР, зареєстровані під час офіційних клінічних випробувань ЛЗ. Водночас було покладено початок створенню бази даних спонтанних повідомлень про ПД ЛЗ. У 1999 р. ця структура була перетворена на Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру МОЗ України (ДФЦ МОЗ України — правонаступник Фармакологічного комітету). З 2001 р. Україна стала учасником Міжнародної програми ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ.

Основні завдання Відділу фармакологічного нагляду такі:

- впровадження в практику охорони здоров'я системи фармакологічного нагляду;
- розроблення сучасної методології з питань організації контролю безпеки ЛЗ при клінічних випробуваннях та їх застосуванні в медичній практиці;
- розроблення та впровадження сучасної наукової методології з питань вивчення ПР;
- участь у розробленні та впровадженні документів, які регламентують організацію та здійснення контролю за ПР, а також експертизи матеріалів із ПР в Україні;
- здійснення консультативно-методичної та просвітницької діяльності в галузі контролю за ПР ЛЗ;
- спільно з Центром медичної статистики МОЗ України організація щорічного збору статистичної інформації щодо 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;

- спільно з Головним управлінням освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України проведення заходів щодо вдосконалення перед- та післядипломної підготовки лікарів у вищих медичних навчальних закладах та закладах післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації щодо нагляду за ПР ЛЗ;

- здійснення контролю за виконанням лікарями та керівниками лікувально-профілактичних закладів та установ України Інструкції про нагляд за ПР ЛЗ;

- проведення експертизи матеріалів на всіх етапах клінічних випробувань ЛЗ щодо контролю за ПР ЛЗ, а також інспекція випадків ПР ЛЗ при медичному застосуванні;

- публікація матеріалів з питань ПР ЛЗ у періодичних медичних виданнях та ін.

Відомо, що контроль за ефективністю та безпекою ЛЗ — невід'ємна складова Належної клінічної практики (GCP) відповідно до керівництв Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH). Оптимізація здійснення стандартних і спеціальних алгоритмів потребує уніфікованого підходу до термінів, якими мають користуватися різні за фахом лікарі та лікарі-дослідники при вирішенні завдань фармакологічного нагляду: безпека (нешкідливість) ЛЗ; вірогідна ПР; достовірна ПР; можлива ПР; непередбачувана ПД/явище; непередбачувана ПР; несерйозна ПД/явище; несерйозна ПР або несерйозне побічне явище; передбачуване побічне явище; передбачувана ПР/явище; ПР; побічне явище; серйозне побічне явище; спонтанні повідомлення; сумнівна ПР тощо.

Юридичною основою документів щодо вдосконалення державної системи фармакологічного нагляду стали: закон України «Про лікарські засоби» (1996), Порядок державної реєстрації (переєстрації) ЛЗ, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 13.09.2000 р. № 1422, Інструкція про проведення клінічних випробувань ЛЗ 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 ICH та директив Ради ЄС, присвячених питанням фармакологічного нагляду (75/319/ЄЕС з доповненнями, внесеними директивами 83/570/ЄЕС та 93/39/ЄЕС). У грудні 2000 р. відповідно до наказу МОЗ України (від 19.12.2000 р. № 347) затверджена «Інструкція про здійснення нагляду за ПР/діями ЛЗ» (зареєстровано Міністерством юстиції України 26.12.2000 р. за № 947/5168).

Відповідно до цих наказу та інструкції в Україні встановлена система 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 науковий аналіз цієї інформації. Інструкція застосовується для ЛЗ, які проходять клінічні випробування та/або вже дозволені до медичного застосування. Контроль за ПР/ПД ЛЗ здійснює ДФЦ МОЗ України, який залучає до виконання цієї Інструкції співробітників регіональних відділень, створених згідно з наказом директора ДФЦ МОЗ України.

В Україні Інструкцією, затвердженою наведеним вище наказом МОЗ, встановлено такий порядок надходження інформації про ПР/ПД ЛЗ до МОЗ України від лікарів та лікувально-профілактичних закладів (рис. 1):



Рис. 1. Схема надходження інформації про ПР/ПД ЛЗ в Україні

1. Вся інформація про ПР/ПД ЛЗ надходить до ДФЦ МОЗ України.

2. Інформація про ПР/ПД ЛЗ надходить до ДФЦ МОЗ України від:

- лікарів, фармацевтів та медичних працівників незалежно від відомчого підпорядкування та форм власності;
- виробників/власників реєстраційного посвідчення або їх уповноважених представників;
- уповноважених міжнародних організацій (ВООЗ, ЄС тощо);
- медичних інформативних джерел та наукових видань;
- громадських організацій, які презентують інтереси споживачів ЛЗ, а також окремих громадян;
- комісії з питань етики (під час клінічних випробувань ЛЗ);
- регіональних відділень.

3. ДФЦ МОЗ України отримує інформацію про ПР/ПД ЛЗ, систематизує, аналізує відповідно до термінів, наведених у додатку 1 до цієї Інструкції, та готує інформаційні повідомлення, аналітичні огляди, експрес-інформацію, методичні рекомендації, пропозиції МОЗ України щодо змін в інструкції для медичного застосування і обігу ЛЗ тощо.

4. Звіти про підозрювані серйозні ПР ДФЦ МОЗ України має направляти до ВООЗ через бюро ВООЗ в Україні, а копії — до Європейської агенції з оцінки ЛЗ.

У лютому 2001 р. прийняті накази МОЗ України № 51 від 08.02.2001 р. «Про організацію подання інформації про побічну дію ЛЗ» та № 52 від 08.02.2001 р. «Про внесення доповнень у Додаток 3 п. 5.1 Інструкції про здійснення нагляду за ПР/ПД ЛЗ».

Згідно з наказом МОЗ України № 51 від 08.02.2001 р. доручено:

• **міністру охорони здоров'я АР 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 на головних штатних (позаштатних) спеціалістів за фахом «терапія»; забезпечити дооснащення лікувально-профілактичних закладів необхідною медичною апаратурою, обладнанням, ЛЗ для надання невідкладної та спеціалізованої медичної допомоги при виникненні ПР/ПД ЛЗ.

• **Центру медичної статистики МОЗ України** передбачити в програмі звітності за 2001 р. збір статистичної інформації щодо ПД ЛЗ; узагальнити пропозиції щодо внесення змін в обліково-звітну документацію про ПД ЛЗ до 1 березня 2002 р.

• **Головному управлінню освіти, науки та інформаційно-аналітичного забезпечення та 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 ПД ЛЗ.

• **ДФЦ МОЗ України** забезпечити надання організаційної та методичної допомоги МОЗ АР Крим, управлінням охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, закладам охорони здоров'я щодо подання інформації про ПД ЛЗ; розробити та подати до 1 вересня 2001 р. на затвердження до МОЗ України методичні рекомендації про збір та подання інформації про ПД ЛЗ; забезпечувати лікувально-профілактичні заклади бланками «Повідомлення про ПР/ПД ЛЗ» для заповнення їх на подання інформації до ДФЦ МОЗ України протягом 2001–2005 рр.

Згідно з наказом МОЗ України від 08.02.2001 р. № 52 у графі «Медична документація» рядок «Форма № » доповнити цифрами «137/о».

У наказі МОЗ України від 16.07.2001 р. № 292 «Про удосконалення організації подання інформації про побічні реакції лікарських засобів» затверджена форма № 69-здоров галузевої статистичної звітності «Звіт про випадки побічних реакцій/дій лікарських засобів в лікувально-профілактичних установах», а також інструкція для складання галу-

зевого звіту за формою № 69-здоров — річний «Звіт про випадки побічних реакцій/дій лікарських засобів в лікувально-профілактичних установах» та методичні рекомендації щодо заповнення форми 137/о, а також заповнення та надання картки-повідомлення «Повідомлення про підозрювані серйозні побічні реакції/дії лікарських засобів при проведенні клінічного випробування», методичні рекомендації відносно заповнення та надання картки повідомлення про будь-які підозрювані серйозні та/або непередбачувані ПР ЛЗ (заповнює виробник/власник реєстраційного посвідчення або його уповноважений представник). Відповідно до цього наказу передбачено графік проведення інформаційно-навчальних нарад з питань організації фармакологічного нагляду з керівниками охорони здоров'я, держадміністрацій регіонів та головними штатними (позаштатними) спеціалістами за фахом «терапія» за участю керівників лікувально-профілактичних закладів. Здійснення цих заходів доручено спеціалістам ДФЦ МОЗ України. Вперше у практиці охорони здоров'я Центру медичної статистики МОЗ України доручено внести доповнення в інструкції до звітних форм 003/о, 025/о, 025-2/о, 005-6/о щодо ПР ЛЗ. Цей наказ зобов'язує лікарів та керівників охорони здоров'я всіх ланок 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 у 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 р. Відділ фармакологічного нагляду розпочав організаційно-методичну та просвітницьку роботу з питань організації фармакологічного нагляду в Україні. На виконання наказів МОЗ України від 08.02.2001 р. № 51 та від 16.07.2001 р. з 2001 р. № 292 проведено 8 інформаційно-навчальних нарад з питань організації фармакологічного нагляду, в яких взяли участь 530 фахівців.

Закономірно, що під час здійснення перших організаційних заходів виникають певні труднощі. Так, досі не налагоджене постійне надходження такої інформації, як спонтанні повідомлення лікарів. Це пов'язано перш за все з особливостями ментальності більшості наших колег. Тому діяльність ДФЦ МОЗ України та його відповідних підрозділів має бути спрямована на безпосередню роботу з лікарями.

На виконання п. 4.3 Наказу МОЗ України від 08.02.2001 р. № 51 бланки карток-повідомлень ДФЦ МОЗ України вже надійшли до управлінь охорони здоров'я державних адміністрацій (відповідно до графіка проведення нарад-семінарів) Вінницької, Волинської, Дніпропетровської, Донецької, Житомирської, Запорізької, Івано-Франківської, Рівненської, Сумської, Тернопільської, Харківської, Хмельницької областей та м. Києва. Це поки що не задовольняє вимоги, поставлені перед ДФЦ МОЗ України.

На підставі карток-повідомлень про ПР ЛЗ, які надійшли в 1996–2001 рр. від лікарів з лікувально-профілактичних закладів різних регіонів України (рис. 2), створено базу даних, яка на сьогодні налічує понад 1100 повідомлень.

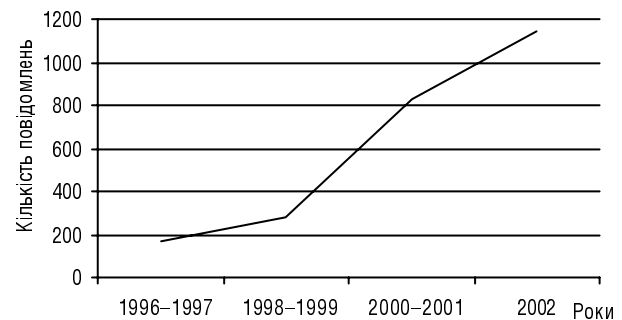


Рис. 2. Загальна кількість спонтанних повідомлень про випадки ПР ЛЗ, які надійшли до ДФЦ МОЗ України в 1996–2002 рр.

На жаль, збільшення кількості повідомлень, які надходять до ДФЦ МОЗ України з 1996 р., поки ще не є свідченням того, що система фармакологічного нагляду в Україні працює відповідно до міжнародних вимог. Це лише її перші кроки. У країнах, де розвинута система фармакологічного нагляду, не завжди зазначають збільшення кількості випадків ПД ЛЗ, але вони ґрунтуються на даних, які мають доведений причинно-наслідковий зв'язок. Для порівняння наводимо динаміку надходження до Управління за контролем за харчовими продуктами та ЛЗ США (FDA) повідомлень про ПД ЛЗ в перші роки виконання програми Medwatch (Medical Products Reporting Program) (Ленахин В.К., Астахова А.Л., 1998) (рис. 3).

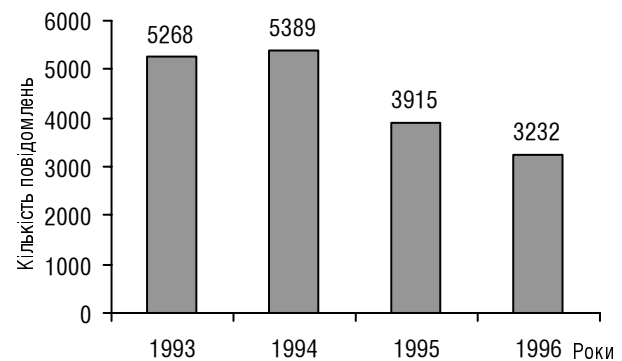


Рис. 3. Динаміка надходження повідомлень про ПД ЛЗ протягом перших років виконання програми Medwatch (США)

Первинний аналіз отриманих даних про ПР ЛЗ в Україні сприяв створенню стартових умов для створення регламентуючої бази для розбудови державної системи фармакологічного нагляду, а також налагодження міжнародної співпраці України з моніторингу ПД ЛЗ.

Так, за період існування Відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України вже були прийняті відповідні регулюючі рішення щодо таких ЛЗ, як: фенацетин, метамізол натрій, циметидин, еуфілін, фенілбутазон, деяких протимікробних лікарських засобів групи нітрофуранів, гентаміцину, трамадолу, препаратів ехінацеї, деяких гомеопатичних ЛЗ.

На жаль, лікарі поки що недостатньо цілеспрямовано виявляють і спостерігають прояви ПД. Як приклад, наводимо порівняльну характеристику деяких ПД одного з найпоширеніших у кардіології ЛЗ атенололу (за даними Центру ВООЗ, Упсала, Швеція, 2002) з даними, зібраними в Україні (база даних ДФЦ МОЗ України, 2002 р.) (табл. 1).

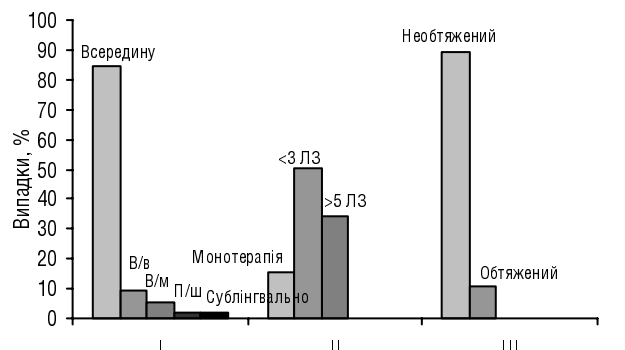
Таблиця 1
Основні прояви ПД атенололу за даними ВООЗ та України

Симптоми та прояви	ВООЗ/Україна				
	1998	1999	2000	2001	1968-2001 (ВООЗ)/ 1998-2001 (Україна)
Порушення вегетативної регуляції					
Брадикардія	90/0	77/0	77/4	41/0	958/4
Діарея	19/0	7/0	14/0	5/0	324/0
Артеріальна гіпертензія	21/0	31/0	29/0	8/0	198/0
Артеріальна гіпотензія	28/0	31/0	35/2	14/0	411/2
Імпотенція	11/0	6/0	9/0	4/0	355/0
Тахікардія	27/0	18/0	15/0	12/0	326/0
Загального характеру					
Алергічні реакції	0/0	5/0	4/0	1/0	52/0
Анафілактичний шок	0/0	1/0	0/0	0/0	22/0
Раптова смерть	17/0	51/0	17/0	41/0	253/0
Фатальна смерть	0/0	1/0	2/0	2/0	15/0
Лихоманка	4/0	3/0	4/0	4/0	78/0
Розлади сну	34/0	30/0	20/0	12/1	620/1
З боку серцево-судинної системи					
Серцева недостатність	15/0	8/0	7/0	4/0	156/0
Периферичні набряки	16/0	15/0	29/0	11/0	270/0
AV-блок (повний)	4/0	5/0	3/1	2/2	21/3
Фібриляція шлуночків	5/0	13/0	2/0	7/0	61/0
Подовження інтервалу Q-T на ЕКГ	0/0	0/0	1/1	1/1	6/2
Синусова брадикардія	90/0	77/0	77/4	41/0	958/4
Синусова тахікардія	27/0	18/0	15/0	12/0	326/0
Інші порушення ритму	11/0	9/0	7/2	2/1	133/3
З боку печінки та біліарної системи					
Порушення функції печінки	4/0	1/0	5/0	1/0	110/0
Гепатоцелюлярна недостатність	10/0	2/0	5/0	1/0	111/0
З боку дихальної системи					
Бронхоспазм	5/0	7/0	8/0	5/0	257/0
Диспное	51/0	30/0	19/0	23/0	449/0
З боку шкіри та її придатків					
Ангіоневротичний набряк	4/0	2/0	1/0	2/0	43/0
Дерматит	8/0	9/0	6/0	6/0	160/0
Поліморфна еритема	1/0	1/0	2/0	0/0	34/0
Гіпотрихоз	10/0	20/0	12/0	9/0	363/0
Кропив'янка	11/0	7/0	7/0	0/0	183/0
З боку нирок					
Набряки обличчя	6/0	8/0	4/0	1/0	93/0
<...>					
Загальна кількість усіх проявів ПД	1357/0	1239/0	956/1	573/5	19 499/19

На основі проведеного в 2000–2002 рр. спільного дослідження Відділом клінічної фармакології Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, Відділом фармакологічного нагляду і Відділом координації та контролю клінічних випробувань ЛЗ ДФЦ МОЗ України розроблено проекти відповідних регламентуючих документів МОЗ України. У

результаті аналізу даних спонтанних повідомлень зроблено такі висновки:

- до груп ризику щодо частоти виникнення ПД серцево-судинних ЛЗ (за віковими критеріями) входять хворі (чоловіки та жінки) у віці 42–60 років;
- серед контингенту хворих переважають особи з ішемічною хворобою серця (33%) та артеріальною гіпертензією (37%);
- у структурі випадків ПД серцево-судинних ЛЗ перші позиції займали кардіологічні ЛЗ — серцеві глікозиди, антиаритмічні, неглікозидні кардіотонічні тощо (30%) → інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (28,3%) → антагоністи кальцію (18,3%) → блокатори β-адренорецепторів (11,65%);
- серед окремих представників зазначених фармакотерапевтичних груп за кількістю випадків ПД переважали інгібітор АПФ еналаприл (20%), блокатор β-адренорецепторів атенолол (11,53%), антагоніст кальцію ніфедипін (13,3%);
- більшість випадків ПД серцево-судинних ЛЗ становили несерйозні очікувані ПР (78,3%), кількість випадків серйозної очікуваної ПД у 2002 р. порівняно з 2000 р. зменшилася з 31,8 до 20%;
- домінували ураження серцево-судинної системи (46,67%); ураження шкіри та травного тракту (по 13%);
- у 48,3% випадків ПД ЛЗ виникала внаслідок одночасного застосування ≥3 ЛЗ (рис. 4);



I — за способом введення; II — при взаємодії; III — алергологічний анамнез

В/в — внутрішньовенно
В/м — внутрішньом'язово
П/ш — підшкірно

Рис. 4. Частота ПД* серцево-судинних ЛЗ залежно від способу введення, взаємодії ЛЗ та алергологічного анамнезу

- обтяжений алергологічний анамнез зафіксовано у 7–8% хворих з випадками ПД серцево-судинних ЛЗ (рис. 4);
- призначення фармакотерапії при лікуванні наслідків ПД ЛЗ у 2000–2001 рр. було необхідне у 14,29% хворих.

Серед невідкладних завдань щодо контролю за ПД ЛЗ на початковому етапі в Україні були:

- створення інфраструктури підрозділів ДФЦ МОЗ України, організація та координація їх діяльності з виявлення, збору інформації та аналізу причин, особливостей механізмів розвитку ПД на ЛЗ

* Примітка: за даними спонтанних повідомлень, які надійшли до ДФЦ МОЗ України в 1996–2001 рр.

вітчизняного та закордонного виробництва, взаємодія з органами охорони здоров'я, лікувально-профілактичними закладами незалежно від їх підпорядкування, виробниками ЛЗ;

- формування національного інформаційно-аналітичного банку даних щодо ПД ЛЗ;
- створення мережі регіональних центрів для вивчення ПД ЛЗ та координації їх діяльності, під керівництвом клінічних фармакологів підготовка для них фахівців з питань фармакологічного нагляду;
- підготовка та надання методичної інформації щодо діяльності в галузі фармакологічного нагляду регіональним відділенням, медичним та аптечним працівникам, виробникам ЛЗ;
- налагодження взаємозв'язків з міжнародними організаціями щодо фармакологічного нагляду, обмін інформацією з відповідним центром ВООЗ з моніторингу ЛЗ, європейськими організаціями, іншими країнами СНД тощо.

Останні два роки характеризуються поживленням діяльності щодо фармакологічного нагляду в Україні. Так, у 2001 р. до Відділу фармакологічного нагляду надійшло 237 спонтанних повідомлень про ПД ЛЗ. Серед них дані про ПД ЛЗ становили 61,60% при застосуванні ЛЗ вітчизняного та 38,4% — закордонного виробництва. Вікові та статеві особливості хворих, у яких виявлені ускладнення фармакотерапії, відображені у табл. 2.

Таблиця 2
Розподіл випадків ПД ЛЗ у хворих за віком та статтю (за даними спонтанних повідомлень, 2001 р.)

Вік, роки	Дорослі		Вік, роки	Діти	
	Кількість			Кількість	
	Чоловіки	Жінки		Хлопчики	Дівчатка
18–30	23	25	<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	4	2	15–17	3	3
Всього	117	109	Всього	7	4

Аналіз структури випадків ПД ЛЗ (рис. 5) свідчить, що найчастіше ПД виявляли у разі застосування серцево-судинних (27%) та протимікробних (27,43%) ЛЗ.

Більшість цих випадків належить до очікуваних несерйозних ПД. Не було виявлено будь-яких неочікуваних (серйозних або несерйозних) випадків ПД. Це потребує уваги з боку лікарів, а також розроблення конкретних профілактичних заходів на рівні відповідної медичної галузі, регіонів, окремих лікувально-профілактичних закладів та державних установ.

Більшість випадків ПД ЛЗ виникали внаслідок поліпрагмазії: при монотерапії — 9,28%; при одночасному застосуванні <3 ЛЗ — 52,32%; <5 ЛЗ — 31,65%; >5 ЛЗ — 6,75% випадків.

Особи з обтяженим алергологічним анамнезом становили 10,1% загальної кількості пацієнтів з ПД ЛЗ, що відповідає даним інших авторів (до 15% за Р. Паттерсон та співавт., 2000).

Неповне видужання після виникнення ПД ЛЗ відзначали у 2,4% хворих, а в 3,36% — стан зали-

шався без змін, незважаючи на вжиті лікувальні заходи. Варто зазначити, що необхідність у додаткових лікувальних заходах (зокрема, фармакотерапевтичних) виникла у 46,3% хворих.



Рис. 5. Структура випадків ПД ЛЗ (за даними спонтанних повідомлень, 2001 р.)

Процес організації системи фармакологічного нагляду в Україні — складний і тривалий. Підсумовуючи наведене вище, необхідно наголосити, що розбудова системи фармакологічного нагляду в Україні буде впливати на регуляцію фармацевтичного ринку через спеціалістів, зменшувати витрати на заходи «прикриття» та додаткову фармакотерапію, а також сприяти вжиттю відповідних адміністративних заходів, а саме: обмеження медичного застосування ЛЗ (зміни показань/протипоказань до застосування, уточнення, які вносяться в інструкцію для медичного застосування ЛЗ) або повної (тимчасової) заборони медичного застосування ЛЗ. Крім того, це буде сприяти підвищенню якості та безпеки ЛЗ, застосування яких впливає на економічні та демографічні процеси за рахунок більш ефективного лікування та підвищення якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

Астахова А.В. (1998) Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарство/побочная реакция). Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемирного национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, с. 45–55.

Викторов А.П., Коваленко В.Н., Ковтун Л.И. (2001) Фармакологический надзор. В кн.: Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств (Под ред. А.В. Стефанова и соавт). Авиценна, Киев, с. 288–314.

Викторов О., Ковтун Л. (2002) Проблеми розвитку фармакологічного нагляду в Україні. Вісн. фармакології і фармації, № 1.

Дюкса М.Н.Г. (ред.) (1995) Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45, Кыргызстан, Бишкек, 219 с.

Лепахин В.К., Астахова А.Л. (1998) Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество. Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемирного национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, с. 2–15.

Паттерсон Р. и соавт. (2000) Аллергические болезни: диагностика и лечение (Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина), ГЭОТАР, Медицина, Москва, 768 с.

Усенко В.А., Спасокукоцкий А.Л. (1998) Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор. МОРИОН, Киев, 384 с.

**КОНТРОЛЬ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В УКРАИНЕ: СИСТЕМА
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
НАДЗОРА**

**А.В. Стефанов, А.П. Викторов,
В.И. Мальцев, Л.И. Ковтун, И.А. Логвина**

Резюме. Изложены данные о развитии и современном состоянии системы контроля за безопасностью лекарственных средств в мире, роль Всемирной организации здравоохранения и других международных организаций. Рассмотрены проблемы и задачи, стоящие перед Украиной в реализации этого важного направления государственной политики в области лекарственных средств.

Ключевые слова: побочное действие лекарственных средств, фармакологический надзор.

**THE CONTROL BY ADVERSE-REACTION
OF DRUGS IN UKRAINE: SYSTEM OF
PHARMACOLOGICAL SUPERVISION**

**O.V. Stefanov, O.P. Victorov,
V.I. Maltcev, L.I. Kovtun, I.O. Logvina**

Summary. In this article the history of occurrence, development and functioning now in the world of the monitoring system behind safety of medicinal agents, role a WHO etc. international organizations in this process is stated. The problems and tasks facing to Ukraine in realization of this important unit in exercise of state policy in the field of medicinal agents are specified.

Key words: side effects, adverse reaction, pharmacovigilance.

Адреса для листування:

Викторов Олексій Павлович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска
АМН України, відділ клінічної фармакології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Клинические предикторы исходов
беременности при системной красной
волчанке: проспективное исследование
103 случаев беременности**

Cortés-Hernández J., Ordi-Ros J., Paredes F., Casellas M., Castillo F., Vilardell-Tarres M. (2002) Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology*, 41: 643–650.

Проведено проспективное исследование с участием 60 женщин детородного возраста в 1984–1999 гг. Были изучены исходы 103 случаев беременности в когорте пациенток с системной красной волчанкой (СКВ), оценены результаты клинических и лабораторных исследований в период беременности с учетом основного заболевания. Среди исследуемых отмечено 68 случаев живорожденности, 12 — мертворожденности; 15 спонтанных и 8 медицинских аборт. Среди живорожденных 19 — недоношенные, 24 — с признаками внутриутробной задержки роста и 1 — с неонатальной СКВ.

Обострение СКВ отмечали в 33% случаев в период беременности, главным образом — во II триместре (26%) и в послеродовой период (51%). Установлена статистически значимая связь обострений СКВ в период беременности и прекращения приема хлорохина, ≥3 случаев обострения СКВ до беременности и индекса SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) ≥5. Также обнаружена зависимость течения беременности, в частности ее спонтанного прерывания, преждевременных родов и внутриутробной задержки развития, от уровня антифосфолипидных антител, С3-гипокомплементемии и артериальной гипертензии.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга и лечения в период беременности пациенток с СКВ, артериальной гипертензией, а также с наличием антифосфолипидных антител.

**Усиление экспрессии CD40 на мышечных
клетках при полимиозите
и дерматомиозите. Влияние
взаимодействия CD40—CD40-лиганда на
выработку интерлейкина-6, -8, -15 и
хемоаттрактантного белка-1 моноцитов**

Tomoko S., Yasushi K., Masayoshi H., Kae T., Shuji O., Chikako F., Masako H., Naoyuki K. (2000) Increased CD40 expression on muscle cells of polymyositis and dermatomyositis: Role of CD40—CD40 ligand interaction in IL-6, IL-8, IL-15 and monocyte chemoattractant protein-1 production. *J. Immunol.*, 164(12): 6593–6600.

Определяли экспрессию CD40 и CD40-лиганда (CD40L) и их роль во взаимодействии между мышечными клетками и Т-клетками при полимиозите (ПМ) и дерматомиозите (ДМ). Выявлено, что CD40 экспрессируется на мышечных клетках у всех 5 обследованных больных ПМ и у 4 из 5 — ДМ, и что мононуклеарные клетки, инфильтрирующие пораженные мышцы, несут CD40L во всех случаях ПМ и ДМ. Эти клетки относятся к CD4+ Т-лимфоцитам-хелперам. На Т-лимфоцитах больных экспрессированы также интерферон γ (у 4 — ПМ и 4 — ДМ). Рекombинантный CD40L человека усиливает выработку интерлейкина-6, -8, -15 и хемоаттрактантного фактора моноцитов в клетках миобластов человека линии Sk MC 2859. Обсуждается роль указанных цитокинов в развитии ПМ и ДМ.