

Андрій Зіменковський
Оксана Городнича
Тетяна Ривак

МЕНЕДЖМЕНТ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ

Навчальний посібник

За загальною редакцією проф. А.Б. Зіменковського

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Кафедра менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації

МЕНЕДЖМЕНТ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКІВ

За загальною редакцією проф. А.Б. Зіменковського

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Дніпро
«Середняк Т.К.»
2024

УДК 615.03:615.065](075.8)

З-621

Рекомендовано Вченою радою

*Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
(протокол № 6-ВР від 27. 09. 2023 року)*

Автори:

ЗІМЕНКОВСЬКИЙ Андрій Борисович, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ГОРОДНИЧА Оксана Юрївна, к.фарм.н., асистент кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

РИВАК Тетяна Богданівна, к.фарм.н., асистент кафедри менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Рецензенти:

ПАРІЙ Валентин Дмитрович, Заслужений лікар України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету імені О. Богомольця

КРИЧКОВСЬКА Аеліта Миронівна, к.фарм.н., доцент кафедри технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

Менеджмент побічної дії ліків : Навчальний посібник / А.Б. Зіменковський,
З-621 О.Ю. Городнича, Т.Б. Ривак. — Дніпро: Середняк Т.К., 2024. 155 с.

ISBN 978-617-8139-75-9

У навчальному посібнику висвітлено актуальні питання менеджменту побічної дії ліків у системі вітчизняного та міжнародного фармакологічного нагляду, принципи моніторингу безпеки лікарських засобів на етапах до- і післяреєстраційних досліджень. Особлива увага присвячена менеджменту сигналів, ризиків і медикаментозних помилок, а також оцінці співвідношення користь/ризик в царині застосування ліків. Подано новітню інформацію стосовно менеджменту комунікації та інформування у фармаконагляді з акцентом на проблеми громадського здоров'я, сучасні засоби комунікації та джерела інформації. Насичення розділів посібника відповідає навчальній програмі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з побічної дії ліків.

Посібник призначений для лікарів усіх спеціальностей, фармацевтів, клінічних фармацевтів, викладачів, студентів вищих медичних (фармацевтичного) закладів, слухачів системи медичної та фармацевтичної післядипломної освіти.

ISBN 978-617-8139-75-9 (Online)

ЗМІСТ

<u>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</u>	4
<u>ПЕРЕДМОВА</u>	5
<u>ВСТУП</u>	7
<u>РОЗДІЛ 1. ЕВОЛЮЦІЯ ФАРМАКОНАГЛЯДУ ТА СУЧАСНІ ЗАСАДИ МЕНЕДЖМЕНТУ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ</u>	10
1.1. <u>Система фармаконагляду: етапи розвитку, завдання та напрямки реалізації</u>	10
1.2. <u>Питання державного контролю у сфері фармаконагляду</u>	15
1.3. <u>Фармаконагляд на етапі клінічних випробувань лікарських засобів</u>	20
<u>РОЗДІЛ 2. МЕНЕДЖМЕНТ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ</u>	29
2.1. <u>Принципи класифікації побічних реакцій лікарських засобів</u>	29
2.2. <u>Фактори ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів</u>	34
2.3. <u>Основні прояви побічної дії лікарських засобів. Характеристика побічних реакцій окремих груп антибіотиків</u>	39
2.4. <u>Принципи оцінки співвідношення користь/ризик</u>	50
<u>РОЗДІЛ 3. МЕНЕДЖМЕНТ ПОВІДОМЛЕНЬ, СИГНАЛІВ, РИЗИКІВ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ПОМИЛОК У ФАРМАКОНАГЛЯДІ</u>	58
3.1. <u>Повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою. Система спонтанних повідомлень</u>	58
3.2. <u>Сигнали у фармаконагляді, їх виявлення та менеджмент</u>	67
3.3. <u>Завдання та методи системи управління ризиками</u>	74
3.4. <u>Медикаментозні помилки, проблеми якості та фальсифікації ліків</u>	81
<u>РОЗДІЛ 4. МЕНЕДЖМЕНТ КОМУНІКАЦІЇ ТА ІНФОРМУВАННЯ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ</u>	90
4.1. <u>Фармаконагляд, засоби комунікації</u>	90
4.2. <u>Фармаконагляд, джерела інформації</u>	98
4.3. <u>Фармаконагляд та громадське здоров'я</u>	107
<u>ГЛОСАРІЙ</u>	114
<u>ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ</u>	128
<u>ДОДАТКИ</u>	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІСФ	– автоматизована інформаційна система з фармаконагляду
АПФ	– ангіотензинперетворюючий фермент
БД	– база даних
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГКС	– глюкокортикостероїди
ДЕЦ	– «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
ЄС	– Європейський Союз
ЛЗ	– лікарський засіб
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПУР	– план управління ризиками
ПР	– побічна реакція
РОЗБ	– регулярно оновлюваний звіт з безпеки
США	– Сполучені Штати Америки
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
CIOMS	– Council for International Organizations of Medical Sciences, Рада міжнародних організацій медичних наук
DSUR	– Development Safety Update Report, Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного ЛЗ, що перебуває у стадії розробки
EMA	– European Medicines Agency, Європейське агентство з лікарських засобів
ICSR	– Individual Case Safety Report, Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою
FDA	– Food and Drug Administration, Агентство з контролю за ЛЗ та харчовими продуктами США
PRAC	– Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Комітет із оцінки ризиків у фармаконагляді ЄС

ПЕРЕДМОВА

Розвиток ефективної комунікації, поширення новітніх технологій, впровадження електронної охорони здоров'я (*e-Health*), глобальна інформатизація та цифризація суспільства сприяли зміні пріоритетних напрямків менеджменту безпеки медикаментозного лікування. Відтак, – відбувся перехід до так званого «проактивного» фармаконагляду, основною метою якого є, в першу чергу, попередження виникнення ускладнень фармакотерапії, а не їх усунення. Для забезпечення цього підходу особливо актуальним є використання певних новітніх технологій, пов'язаних із цифровою медициною, електронних інформаційних систем, онлайн сервісів тощо. Їх імплементація у рутинну роботу системи фармаконагляду забезпечує підвищення ефективності: (1) збору та аналізу інформації щодо безпеки ліків на до- і післяреєстраційному етапах; (2) проведення оцінки користі та ризику; (3) менеджменту сигналів, ризиків і медикаментозних помилок; (4) комунікації між виробниками/заявниками ліків, лікарями, фармацевтами та пацієнтами тощо.

Зважаючи на вищезазначене, у цьому посібнику ми намагалися подати найсучаснішу інформацію, на час його опрацювання, щодо організації та функціонування системи фармаконагляду в Україні та світі, із акцентом, зокрема, на деяких ефективних інструментах менеджменту безпеки ліків у Європі та Сполучених Штатах Америки. Разом із тим, досвід деяких інших розвинених країн (наприклад, Канади, Японії, Австралії) залишився здебільшого, поза увагою, що, безперечно, потребує подальших досліджень. У посібнику достатньо широко розглянуто: (1) аспекти державного регулювання у системі фармаконагляду; (2) принципи менеджменту повідомлень про індивідуальні випадки, які пов'язані з безпекою, сигналів, ризиків та медикаментозних помилок; (3) класифікацію та фактори ризику побічних реакцій; (4) принципи оцінки співвідношення користь/ризик медикаменту; (5) сучасні джерела інформації щодо безпеки ліків; (6) роль ефективної комунікації у системі фармаконагляду. Однак, деякі аспекти діяльності системи фармаконагляду зокрема, майстер-файл, питання аудиту, вимагають, на нашу думку, більше уваги в майбутньому через зростаючу актуальність цих питань.

Розроблений нами посібник доступний як у паперовому, так і в електронному варіантах, що відрізняє його від низки інших подібних праць. Для зручності користування, на обкладинці паперової версії посібника, ми розмістили QR-код із можливістю швидкого доступу до його електронного формату.

Однією з переваг посібника є те, що користуючись гіперпосиланнями електронної версії, користувач може безпосередньо перейти на офіційну сторінку організації, установи, проєкту чи *on-line* системи, відтак, – відразу ознайомитись та працювати з ресурсом. Аналогічний принцип застосовано щодо таблиць і рисунків, оскільки завдяки гіперпосиланню, яке подається поряд із їх назвою, читач має можливість переглянути першоджерело у режимі *on-line*. Таблиці та рисунки, розроблені авторами на основі інформації, поданої в науковій літературі, містять позначення *«авторська розробка за джерелом [№ джерела у списку літератури]»*. У назві таблиць та рисунків, які перекладені авторами з іноземних джерел, ми вказали *«адаптовано авторами [№ джерела у списку літератури]»*.

Сподіваємось, що у користувача посібника «Менеджмент побічної дії ліків» виникнуть питання, зауваження чи пропозиції, які просимо надсилати на адресу:

м. Львів, вул. Пекарська, 69

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра менеджменту в охороні здоров'я, фармакотерапії і клінічної фармації, e-mail: azimenkovsky@ukr.net, gor.oxana.27@gmail.com, tanusha1905@gmail.com

ВСТУП

На сьогодні для опису негативних впливів (небажаних, несприятливих наслідків) лікарських засобів (ЛЗ) на організм пацієнта використовується значна кількість понять і термінів: побічна дія, побічний ефект, побічне явище та побічна реакція, між якими існують певні відмінності у трактуванні. Тотожними поняттями є побічний ефект і побічна дія (*Side or Adverse effect*) – будь-яка ненавмисна дія ліків, що виходить за межі основної терапевтичної дії, обумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ, що спостерігається при їх застосуванні у рекомендованих дозах³⁷. Побічна реакція (*Adverse drug reaction, ADR*) – будь-яка ненавмисна та шкідлива для організму людини реакція, що виникає при використанні ЛЗ у звичайних дозах із метою профілактики, діагностики, лікування або для зміни фізіологічної функції⁶⁶. Побічне явище (*Adverse drug event, ADE*) – шкода, спричинена належним або неналежним застосуванням ЛЗ. Побічне явище це досить широке поняття, що включає в себе побічні реакції (ПР), алергічні прояви, наслідки взаємодії ліків, недотримання режиму приймання, некоректне дозування ЛЗ тощо¹²².

Результати фундаментальних досліджень, проведених наприкінці ХХ та на початку ХХІ століть у США та Великій Британії продемонстрували, що ПР ліків – поширене явище у клінічній практиці^{67, 128}. Щороку в США на ПР ЛЗ припадає майже 700 000 випадків потрапляння до відділень невідкладної допомоги (2006)⁷⁹ та 100 000 госпіталізацій (2007-2009)⁷⁸. Разом із тим, у Європейському Союзі (ЄС) 197 000 смертей на рік спричинені ПР ЛЗ, а їх загальна вартість для суспільства в ЄС становить 79 мільярдів євро (2008)⁹⁸. Частота ПР ЛЗ складає 5%-10% випадків під час перебування пацієнтів у стаціонарі і після виписки⁶⁷ та, разом із тим, сягає 20% на амбулаторному етапі, при цьому, майже 5% хворих потребують госпіталізації для лікування наслідків побічної дії ліків³⁹.

За даними ВООЗ, летальність від побічної дії ліків посідає 5-те місце у світі (після захворювань серцево-судинної системи, легень, онкологічної патології, травм) і становить 0,1%, тоді як від хірургічних утручань – у 10 разів менша (0,01%)¹¹⁵. В Україні ця проблема не менш актуальна, зокрема, частота лише алергічних реакцій коливається в межах 1-2%. До летальних наслідків призводить 1 із 10000 алергічних реакцій, щорічно їх кількість може налічувати від 1000 до 2000 смертей лише від анафілактичного шоку⁴⁰.

Проблема небажаних наслідків застосування ліків стає надзвичайно актуальною за сучасного стрімкого світового зростання обсягу медикаментів. Для оцінки ризику ймовірності виникнення ПР має значення приналежність ЛЗ

до відповідної фармакотерапевтичної групи. Частіше ПР спостерігаються при застосуванні антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), анальгетиків, вакцин і сироваток, кровозамінників, вітамінів ⁴⁰. Прогнозування потенційної користі фармакотерапії та асоційованих із нею ризиків є важливим процесом на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ для мінімізації/попередження ускладнень медикаментозного лікування. Згідно з визначенням Європейського агентства з ЛЗ ([European Medicines Agency, EMA](http://www.ema.europa.eu)), «співвідношення користь/ризик» це співвідношення позитивних терапевтичних ефектів і можливих ризиків, пов'язаних із використанням ЛЗ ⁷⁶. Постійний моніторинг профілю безпеки та оцінка співвідношення користь/ризик ЛЗ, що дозволені для медичного застосування є одним із ключових процесів фармаконагляду ^{98, 113}.

Нагляд за безпекою ЛЗ при їх медичному застосуванні належить до основних напрямків реалізації державної політики щодо обігу ЛЗ у переважній більшості країн світу. Міжнародний і національний регуляторний механізми нагляду за безпекою ліків отримав назву – фармакологічний нагляд (фармаконагляд). Уперше (середина 70-х років минулого століття) цей термін використала група французьких фармакологів і токсикологів для оцінки ризиків ПР будь-якого ЛЗ. Фармакологічний нагляд – безперервний процес спостереження за безпекою та ефективністю ЛЗ, вакцин/туберкуліну, що передбачає виявлення та оцінку несприятливих ефектів і запобігання розвитку проблем, пов'язаних із застосуванням ліків. Здійснення фармаконагляду є законодавчо врегульованим процесом, що регламентується низкою нормативно-правових документів ^{44, 58, 123}.

Основний шлях отримання інформації про ПР ЛЗ – метод спонтанних повідомлень. За його допомогою накопичується інформація про безпеку ЛЗ фармацевтичного ринку країни. Цей метод дає можливість враховувати ПР, що виникають у госпіталізованих та амбулаторних хворих, як на рецептурні, так і на безрецептурні ЛЗ. Крім того, метод спонтанних повідомлень дозволяє отримувати попередні дані про частоту виникнення ПР, відзначати рідкісні та несподівані ПР, а також механізм деяких ПР та групи ризику при застосуванні ЛЗ. Регулярний періодичний моніторинг великих баз даних (БД) спонтанних повідомлень про ПР дозволяє створювати статистичні звіти, що надають інформацію щодо ПР, отримані за певний період часу, стосовно конкретних діючих речовин або ЛЗ ^{44, 50, 144}. В ЄС та Україні процес управління сигналами здійснюється всіма зацікавленими сторонами, які залучені до моніторингу безпеки ЛЗ, включно з пацієнтами, фахівцями з медичною/фармацевтичною освітою, власниками реєстраційних посвідчень, науковими комітетами та регуляторними органами ^{56, 137}.

Попередження виникнення несприятливих наслідків фармакотерапії є доцільнішим, ніж вжиття заходів щодо їх усунення. Тому, при здійсненні фармакологічного нагляду відбулося зміщення акцентів у бік управління ризиками. Ефективний підхід до менеджменту ризиків може гарантувати пацієнтові безпеку лікування шляхом встановлення превентивних заходів з ідентифікації, контролю та мінімізації всіх можливих ризиків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ ^{56, 80}.

Сучасне здійснення фармаконагляду еволюціонувало від традиційного спостереження за ПР ЛЗ до безпеки пацієнтів загалом, а тому проблема виявлення, вивчення та запобігання побічних явищ та інших несприятливих наслідків лікування, зокрема через нераціональну ФТ і медикаментозні помилки, набула ще більшої актуальності. Медикаментозна помилка – будь-яке явище (появи якого можна було б уникнути), що сталося під час застосування ЛЗ під контролем медичного працівника, пацієнта або споживача, та яке може призвести до невідповідного застосування ліків чи завдати шкоди здоров'ю пацієнта ^{31, 32}. Для з'ясування ролі центрів фармаконагляду у виявленні, реєстрації та оцінці медикаментозних помилок Міжнародний альянс безпеки пацієнтів ([*The World Alliance for Patient Safety*](#)) спільно з Центром моніторингу ВООЗ ([*Uppsala Monitoring Centre*](#)) у 2007 році ініціювали пілотне дослідження, результати якого засвідчили, що центри фармаконагляду за допомогою своїх БД можуть виявляти, ідентифікувати, класифікувати і аналізувати медикаментозні помилки та основні причини їх виникнення. Сьогодні БД системи фармаконагляду є важливим джерелом для вивчення медикаментозних помилок, у тому числі й в Україні ^{31, 32, 107}.

Комунікація та взаємодія фахівців із фармаконагляду з пацієнтами, медичними працівниками, журналістами та широкою громадськістю має бути частиною повсякденної діяльності для належного управління ризиками, пов'язаними з ЛЗ. Процес комунікації з безпеки між пацієнтами та лікарями є важливим елементом у досягненні цілей фармакологічного нагляду, оскільки ґрунтується на підтримці раціонального, безпечного та ефективного використання ЛЗ, запобігаючи ризику ПР і сприяючи захисту здоров'я населення ^{56, 85, 90}.

Пильність, спостереження та своєчасність реагування на ризики та ПР ЛЗ є основними концептами здійснення фармаконагляду, що сприяють безпечному застосуванню ЛЗ, дають змогу виявляти медикаментозні помилки, а також налагодженню ефективної комунікації із громадськістю, медичними фахівцями та засобами масової інформації ²⁴.

РОЗДІЛ 1

ЕВОЛЮЦІЯ ФАРМАКОНАГЛЯДУ ТА СУЧАСНІ ЗАСАДИ МЕНЕДЖМЕНТУ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

1.1. Система фармаконагляду: етапи розвитку, завдання та напрямки реалізації

Безпека медикаментозного лікування належить до найактуальніших проблем сучасної системи охорони здоров'я. Проте, належну увагу цьому питанню почали приділяти лише наприкінці XIX – початку XX століття (рис.1.1) ¹².

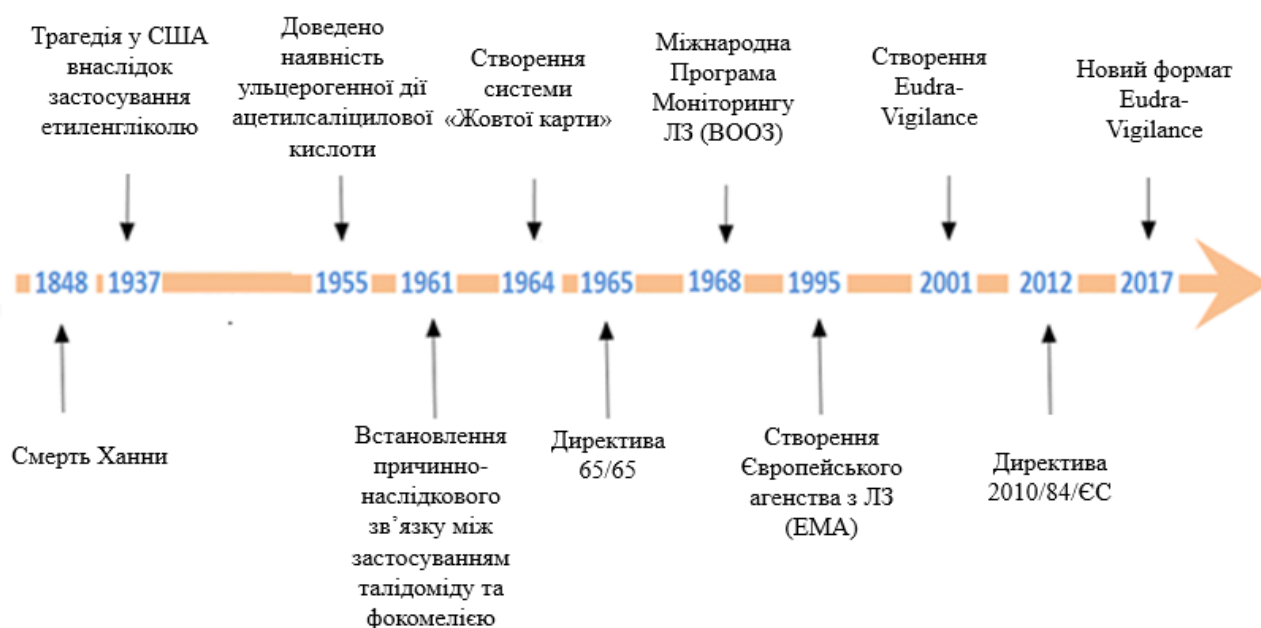


Рис. 1.1 Етапи розвитку фармаконагляду (адаптовано авторами ⁹⁶, link.springer.com)

Початок розвитку фармаконагляду пов'язують із смертю молоді дівчини Ханни (Англія, 1848 рік). Відповідно до історичних джерел, ймовірною причиною вказаного летального випадку була аритмія, що виникла після застосування хлороформу. Цей засіб використовувався як загальний анестетик при хірургічному лікуванні нігтя на нозі. Згодом було зафіксовано ще кілька аналогічних випадків, результати аналізу яких

опублікували у статті «*Commission on Anaesthetics*» у науковому журналі *The Lancet* у 1893 році^{96, 104}.

У 1937 році на ринку США з'явився новий медикамент – так званий сульфаніламідний «еліксир». Розчинником слугував етиленгліколь, який надавав засобу солодкуватого присмаку, однак на етикетці інформація щодо розчинника не вказувалась. Згодом з'ясували, що після застосування «еліксиру» виникали важкі ураження печінки і нирок, які призвели до смерті 107 людей. Реакцією на масове отруєння стало прийняття у 1938 році Федерального закону про харчові продукти, ліки та косметичні вироби (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*), який став прообразом першої системи фармаконагляду у світі. Завдяки цьому закону, Агентство з контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами США ([FDA](#)) отримало право вимагати від виробників ліків наукові дані щодо безпеки нового медикаменту і перевіряти правильність маркування будь-якого продукту, що надходить у реалізацію. Також *FDA* набуло права вилучати з обігу партії ліків і продуктів, що не відповідають контрольним вимогам, і передавати до суду справи про недобросовісних виробників^{64, 96, 104}.

У тому ж році (1937) в одному з наукових видань Великої Британії опубліковано статтю про можливий взаємозв'язок між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) і розвитком мелени (дьюгтеподібних випорожнень). Однак, доведено наявність ульцерогенної дії аспірину лише у 1955 році^{96, 104}.

Наймасштабнішою медикаментозною трагедією людства була так звана «талідомідова трагедія». Талідомід (*thalidomide*) синтезований німецькими науковцями у 1954 році. Спершу був намір використовувати його як протисудомний засіб. Однак, результати дослідів на тваринах показали, що подібних властивостей новий медикамент не проявляв. При цьому навіть високі дози талідоміду не призводили до загибелі тварин (зокрема, щурів). Це стало підґрунтям помилкового переконання щодо його безпеки і вже у 1957 році талідомід офіційно дозволили застосовувати в Німеччині, а у 1958 році – у Великій Британії. Талідомід використовувався у складі низки лікарських засобів для лікування астми, артеріальної гіпертензії, мігрені у 46 країнах Європи, Азії, Африки, Південної Америки, де його випускали під 37 різними торговими назвами. Також його почали призначати вагітним жінкам для усунення нудоти, безсоння та неспокою (попри відсутність досліджень впливу медикаменту на плід). Як наслідок, упродовж 1957-1961 років у країнах Європи народилося від 8000 до 12000 тисяч дітей із вродженими вадами кінцівок, які були спотворені та мали вигляд ласт тюленя (фокомелія).

Близько 5000 дітей із фокомелією досягли повноліття, однак залишилися інвалідами^{64, 96, 104}.

Наступна трагедія, що приголомшила людство, стосувалася діетилстильбестролу – синтетичного естрогену, вперше синтезованого в 1938 році. Застосовувався цей ЛЗ переважно для профілактики викиднів. У 1966-1969 роках, через 20 років після того, як лікарі почали призначати вагітним жінкам діетилстильбестрол, гінеколог із штату Массачусетс (США) помітив у молодих жінок рідкісний тип раку – аденокарциному піхви. Згодом було встановлено, що матері всіх хворих дівчат приймали впродовж вагітності діетилстильбестрол. Зв'язок між використанням цього ЛЗ і розвитком раку у людей доведено в 1971 році⁶⁴.

Відтоді світова медична спільнота визнала необхідність проведення всебічних досліджень безпеки ЛЗ не лише на етапі розробки, а й після їх надходження на фармацевтичний ринок. Здійснення нагляду за безпекою ліків стало одним із основних напрямків реалізації національної політики обігу ЛЗ переважної більшості країн світу⁵⁶.

У 1963 році на 16 Всесвітній асамблеї ОЗ прийнято резолюцію, яка визначила необхідність якнайшвидшого прийняття заходів для забезпечення швидкого поширення інформації стосовно безпеки ліків. Згодом це призвело до створення ВООЗ Пілотного дослідницького проєкту для міжнародного контролю за ЛЗ (*[Pilot Research Project for International Drug Monitoring](#)*). Завдання цього проєкту полягало в розробці системи, що застосовуватиметься на міжнародному рівні для виявлення раніше невідомих або погано зрозумілих несприятливих ефектів ліків⁶⁴.

У 1964 році Велика Британія запровадила систему «Жовтої карти» (*[Yellow Card Scheme](#)*). Метою її створення було забезпечення моніторингу безпеки ЛЗ на постреєстаційному етапі, що передбачало заповнення спеціальної форми звітності (документа) сигнального (жовтого) кольору при виникненні ПР ЛЗ.

У 1965 році в країнах Європи розроблено Директиву 65/65, яка на законодавчому рівні затвердила регуляторний механізм спостереження за безпекою ліків^{96, 104}.

Згодом, у 1968 році під егідою ВООЗ було засновано Міжнародну Програму Моніторингу ЛЗ (*[International Drug Monitoring Program](#)*), учасниками якої стали 10 країн (Австралія, Велика Британія, США, Німеччина, Канада, Ірландія, Швеція, Нова Зеландія, Нідерланди та Данія). Координаційний центр ВООЗ щодо здійснення фармаконагляду знаходиться в м. Уппсала, Швеція (*[Uppsala Monitoring Centre](#)*). Сьогодні Міжнародна Програма ВООЗ з Моніторингу ЛЗ – це всесвітня мережа фармаконагляду, яка працює більше ніж у 170 країнах світу.

До її структури входять штаб (розташований у Женеві), центри співпраці в Гані, Марокко, Нідерландах, Швеції, Норвегії (кожен з яких виконує різні функції), а також Національні центри фармаконагляду країн, які беруть участь у цій Програмі^{96, 104, 147}.

Створення Міжнародного товариства фармакоепідеміології ([*International Society of Pharmacoepidemiology, ISPE*](#)) в 1984 році і Європейського товариства фармаконагляду ([*European Society of Pharmacovigilance, ESOP*](#), пізніше [*ISOP – International Society*](#)) у 1992 році ознаменувало інтеграцію фармаконагляду в наукові дослідження, академічний світ і клінічну практику. З'явилися фахові медичні журнали і низка країн почала використовувати різні методи та інструменти, що доповнили традиційні методи моніторингу ЛЗ⁶⁴.

До основних інституцій ЄС у сфері контролю за ліками належить Європейське Агентство з ЛЗ ([*The European Medicines Agency, EMA*](#)) – спеціалізований незалежний орган, створений у 1995 році. Ця організація і сьогодні проводить оцінку ЛЗ, призначених для лікування людини, або для застосування у ветеринарії та здійснює спостереження за ними у післяреєстраційному періоді⁹⁴.

У 2001 році почала функціонувати [*EudraVigilance*](#) – європейська база даних ПР ЛЗ, які зареєстровані на фармацевтичному ринку, або перебувають на етапі клінічних випробувань.

У 2012 році Директивою 2010/84/ЄС внесено зміни до законодавства щодо здійснення фармаконагляду у країнах ЄС та окреслено принципи Належної практики фармаконагляду ([*Good Pharmacovigilance Practice*](#))^{96, 104}.

В Україні система фармаконагляду функціонує з 1996 року, в 2002 році Україна долучилася до Міжнародної Програми ВООЗ з Моніторингу ЛЗ¹².

Першим наказом, що врегулював здійснення фармаконагляду в Україні, був Наказ МОЗ України від 19.12.2000 року №347 «Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів». Згодом було затверджено Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. №898 (зі змінами), що затвердив Порядок здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування⁶⁴. У 2015 р. затверджено стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду»⁵⁶.

За період діяльності вітчизняної системи фармаконагляду ухвалено низку важливих регуляторних рішень щодо деяких ЛЗ, зокрема:

- заборонено медичне застосування: фенацетину, циметидину, гемодезу, засобів, що містять кава-кава, еуфіліну (містив стабілізатор етилендіамін);

– обмежено медичне застосування: гентаміцину, метамізолу натрію (анальгіну), нітрофуранів (фурациліну), рофекоксибу, тіоридазину, німесулід, озельтамівіру тощо.

Основними сучасними напрямками реалізації системи фармаконагляду на світовому та державному рівнях є:

– впровадження в практику охорони здоров'я системи нагляду за безпекою ліків;

– розробка сучасної методології організації нагляду за безпекою ЛЗ;

– розробка та впровадження сучасної методології вивчення ПР ЛЗ;

– участь у розробці та впровадженні регламентуючих документів із організації та здійснення нагляду за ПР ЛЗ;

– здійснення консультативно-методичної та просвітницької діяльності в галузі нагляду за безпекою ЛЗ серед медичної громадськості та населення;

– проведення постійного аналізу та узагальнення інформації про ПР ЛЗ з метою надання обґрунтованих рекомендацій для проведення безпечної фармакотерапії та фармакопрофілактики у хворих і прийняття відповідних регуляторних рішень;

– обмін інформацією між усіма зацікавленими сторонами про ПР ЛЗ;

– декларування політики прозорості з питань безпеки ЛЗ ¹².

У Настанові «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» визначено **критично важливі процеси фармаконагляду:**

➤ постійний моніторинг профілю безпеки та оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ, які дозволені до медичного застосування;

➤ створення, оцінка та імплементація систем управління ризиками та оцінка ефективності мінімізації ризиків;

➤ збір, обробка, управління, контроль якості, збір необхідної відсутньої інформації, кодування, класифікація, виявлення дублюючих повідомлень, оцінка та своєчасне подання повідомлень про випадки ПР (повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою ([*Individual case safety report, ICSRs*](#))) від будь-якого джерела;

➤ управління сигналами;

➤ планування, підготовка (включаючи оцінку даних та контроль якості), подання та оцінка регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ);

➤ виконання зобов'язань та відповіді на запити від уповноважених органів із наданням коректної достовірної інформації в повному обсязі;

➤ забезпечення взаємодії між системою фармаконагляду та системою контролю якості ЛЗ;

- комунікація з питань безпеки ЛЗ між заявниками (власниками реєстраційних посвідчень) та уповноваженими органами;
- інформування пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я щодо змін у співвідношенні користь/ризик ЛЗ із метою його ефективного та безпечного застосування;
- оновлення інформації про ЛЗ відповідно до сучасних наукових медичних даних, включаючи висновки з оцінки та рекомендації відповідного уповноваженого органу;
- внесення змін до реєстраційних матеріалів на ЛЗ протягом терміну дії реєстраційних посвідчень із питань безпеки з урахуванням ступеня терміновості ⁵⁶.

Мета здійснення фармаконагляду – сприяння безпечному й ефективному застосуванню ЛЗ, зокрема, шляхом надання своєчасної інформації про безпеку ЛЗ пацієнтам, працівникам із медичною/фармацевтичною освітою та населенню. **Основними об'єктами спостереження системи фармаконагляду** є ПР ЛЗ та випадки відсутності ефективності ліків при їх медичному застосуванні.

Основним результатом діяльності державних систем фармаконагляду у будь-якій країні світу є вилучення з фармацевтичного ринку продукції, ризик від застосування якої переважає над користю ⁴⁴.

1.2. Питання державного контролю у сфері фармаконагляду

Здійснення фармаконагляду має циклічний та безперервний характер, який розпочинається з виявлення випадку ПР ЛЗ ⁵⁸ (рис. 1.2).

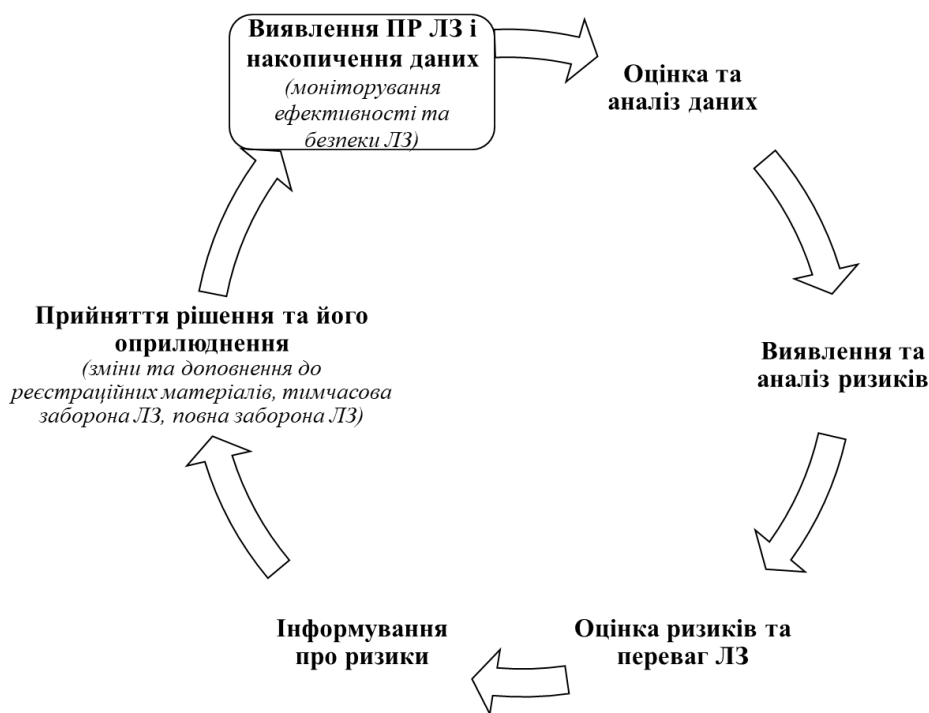


Рис. 1.2 Цикл здійснення фармаконагляду ⁵⁸, dec.gov.ua

Основними методами отримання інформації щодо безпеки ЛЗ на післяреєстраційному етапі є:

- 1) метод спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ;
- 2) моніторинг рецептів;
- 3) моніторинг стаціонарів;
- 4) мета-аналіз ⁴⁴.

Інформація про виникнення ПР подається у відповідні терміни та у затвердженому законодавством форматі (повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, [Individual case safety report, ICSRs](#)). В Україні процес подання інформації щодо безпеки ліків передбачає заповнення спеціальної [карти-повідомлення](#) (Додаток 1) ⁵⁸.

Інформація про випадки ПР ЛЗ надсилається до установи (наприклад, [FDA](#) у США, [EMA](#) у країнах ЄС, Державного підприємства [«Державний експертний центр»](#) в Україні), яка координує здійснення фармаконагляду в країні (Національний центр фармаконагляду), накопичує таку інформацію та проводить її аналіз, включаючи виявлення та оцінку ризиків і переваг застосування ЛЗ. Результати аналізу стають підґрунтям для формування звіту і прийняття відповідних регуляторних рішень, які оприлюднюються та стають доступними для усіх зацікавлених осіб ⁵⁸.

Національні центри фармаконагляду за допомогою системи [VigiFlow](#) надають інформацію про ПР ЛЗ до Центру моніторингу ВООЗ в м. Уппсала

(Швеція), де згодом формується міжнародна БД ВООЗ – [VigiBase](#) ^{108, 149} (рис. 1.3).



Рис.1.3 «Рух» інформації про безпеку ЛЗ (адаптовано авторами ¹⁰⁸, archive.cancerworld.net)

Використання системи *VigiFlow* забезпечує надходження інформації до *VigiBase* у єдиному форматі від усіх країн.

Для отримання інформації з *VigiBase* розроблено наступні інструменти:

- *VigiLyze* (доступний лише для національних центрів фармаконагляду);
- *VigiAccess* (доступний для громадськості) ^{70, 108}.

Національні центри фармаконагляду мають можливість співпрацювати та обмінюватись інформацією щодо безпеки ЛЗ використовуючи систему *VigiMed* ^{111, 145}.

У Європі здійснення фармаконагляду координується [Європейським агентством із ЛЗ \(ЕМА\)](#), що забезпечує виконання низки завдань:

- надання незалежних, науково-обґрунтованих рекомендацій щодо якості, безпеки та ефективності ліків;
- впровадження дієвих заходів та інструментів для постійного нагляду за якістю, безпекою і ефективністю дозволених до застосування ліків;
- оприлюднення неупередженої інформації про ліки та їх застосування;
- розвиток найкращої практики оцінки ЛЗ та моніторингу їх безпеки у ЄС;
- сприяння гармонізації регуляторних стандартів ЄС із міжнародними ⁹¹.

Також ЕМА відповідає за розробку та підтримку [EudraVigilance](#) – системи управління та аналізу інформації про підозрювані ПР ЛЗ у масштабі Європейського Союзу. Фактично це репозиторій індивідуальних повідомлень

про ПР ЛЗ, отриманих у післяреєстраційному періоді та при проведенні клінічних досліджень. Комітет із оцінки ризиків у фармаконагляді Європейської агенції з ЛЗ (*[Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC](#)*) аналізує інформацію щодо безпеки ліків, яка міститься в EudraVigilance, і приймає певні регуляторні рішення ¹²⁶.

В Україні державна система фармаконагляду існує з 1996 року і сьогодні представлена наступними ланками:

- **центральною** (Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України», далі – ДЕЦ);
- **регіональною** (регіональні відділення ДЕЦ, що функціонують в усіх областях України та м. Києві);
- **локальною** (особи, відповідальні за здійснення фармаконагляду в закладах охорони здоров'я) ³⁸.

Головною організацією у сфері здійснення фармаконагляду в Україні є ДЕЦ МОЗ України. У структурі ДЕЦ функціонує **Департамент фармаконагляду** ¹¹, структуру якого наведено на рисунку 1.4.

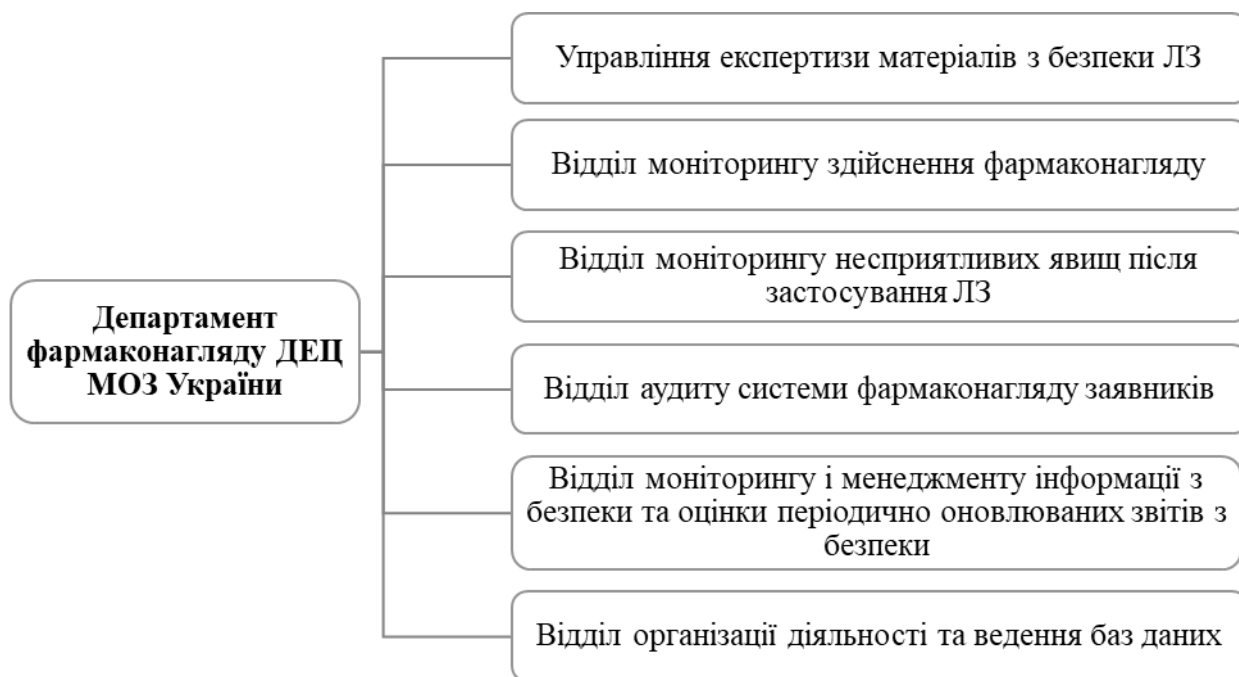


Рис. 1.4 Структура Департаменту фармаконагляду (авторська розробка за джерелом ¹¹, [dec.gov.ua](#))

Окрім державної системи фармаконагляду, кожен заявник на державну реєстрацію ЛЗ в Україні має створити та підтримувати власну систему фармаконагляду з системою якості. Без виконання цієї умови, медикамент не дозволяється до медичного застосування в Україні.

Якщо йдеться про вже зареєстровані ліки, то власники реєстраційного посвідчення повинні надавати до ДЕЦ інформацію про досвід застосування їх ЛЗ не лише в Україні, але й в інших країнах світу, де зареєстровані ці ліки ³⁸. Детальний опис системи фармаконагляду, що використовується власником реєстраційного посвідчення, має назву майстер-файл системи фармаконагляду (Pharmacovigilance system master file, PSMF) ⁵⁶.

Здійснення фармаконагляду в Україні є законодавчо врегульованим процесом і регламентується низкою нормативно-правових документів ³⁸:

- Законом України «Про лікарські засоби» 1996 року, зі змінами і доповненнями (поточна редакція від 05.02.2023 року);
- Наказом МОЗ України від 27.12.2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування» зі змінами і доповненнями (поточна редакція від 06.01.2017 року);
- Стандартом «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» (поточна редакція від 05.04.2018 року). Ця настанова є прийнятим зі змінами нормативним документом ЄС «Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)», де представлено технічні підходи до планування та здійснення належної практики фармаконагляду.

Результати діяльності вітчизняної системи фармаконагляду з питань безпеки ЛЗ оприлюднюються на офіційній веб-сторінці ДЕЦ (рис. 1.5). Також ДЕЦ публікує рекомендації та регуляторні рішення *FDA*, *EMA* та деяких інших міжнародних організацій (рис.1.6).

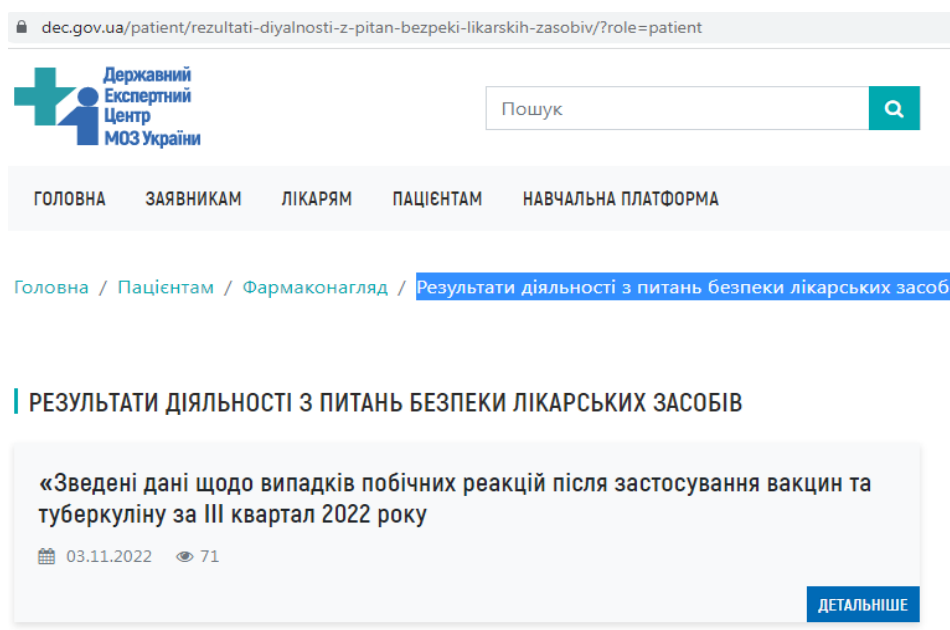


Рис. 1.5 Результати діяльності з питань безпеки ЛЗ на офіційній веб-сторінці ДЕЦ ⁶¹, dec.gov.ua

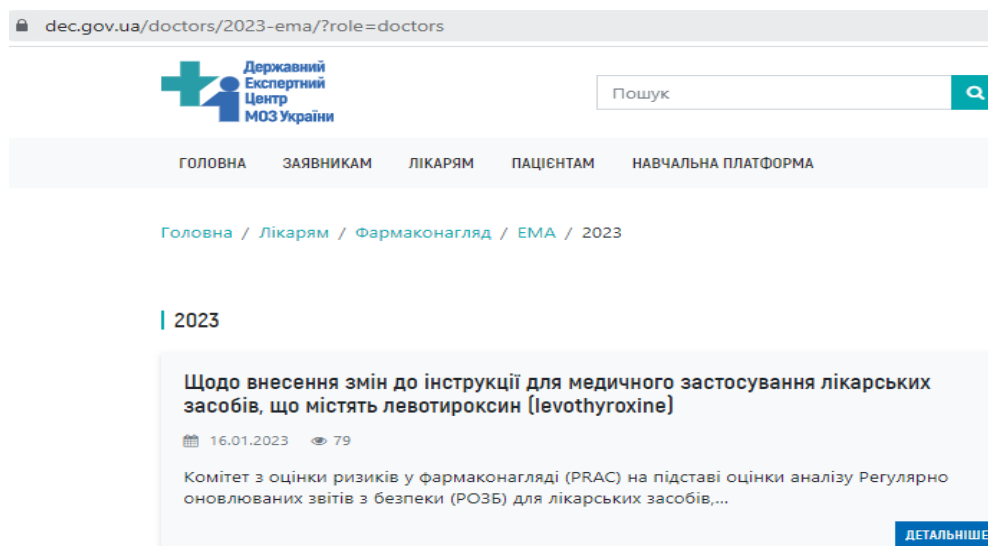


Рис.1.6 Регуляторні рішення ЕМА на офіційній веб-сторінці ДЕЦ ⁶², dec.gov.ua

Вітчизняне законодавство фармаконагляду гармонізоване з європейським. У 2001 році в ЄС затверджено Директиву Європейського Парламенту та Європейської Ради 2001/83/ЄС про Кодекс Співтовариства щодо ЛЗ, призначених для застосування людьми. Ще одним ключовим документом щодо здійснення нагляду за безпекою ліків у ЄС був Регламент (ЄС) No. 726/2004. У 2010 році європейське законодавство з фармаконагляду зазнало значних змін. Причиною стало затвердження Директиви 2010/84/ЄС та Регламенту (ЄС) No.1235/2010 ¹²⁵.

1.3. Фармаконагляд на етапі клінічних випробувань лікарських засобів

Рішення щодо можливості застосування ЛЗ може бути прийняте лише після систематичного вивчення його на людях і повинне базуватися на даних доведеної ефективності та безпечності. Клінічні випробування – обов’язковий етап дослідження нового або вже відомого ЛЗ, який реєструється для медичного застосування. Цей етап проводиться в клінічних умовах, тобто під спостереженням лікарів у закладах охорони здоров’я. Клінічні випробування ліків проводяться згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами. Для виконання сучасних вимог GCP необхідна співпраця всіх зацікавлених сторін дослідників, державних органів, відповідальних за реєстрацію й

контроль ЛЗ, комісій з питань етики. Правила GCP (Good Clinical Practice) розцінюються як необхідна умова для належного проведення клінічних випробувань у більшості розвинених країн світу ¹⁸.

Клінічні випробування проходять 4 етапи (фази клінічних досліджень) ²²:
Фаза I – Клініко-фармакологічне дослідження (5-20 здорових добровольців).
Фаза II – Пілотні (IIa) та контрольовані дослідження (IIb) (100-200 пацієнтів).
Фаза III – Розширені клінічні дослідження (багатоцентрові) (>500 хворих).
Фаза IV – Післяреєстраційні (постмаркетингові) дослідження (десятки тисяч досліджуваних).

Учасниками реєстрації, моніторингу та аналізу інформації щодо ПР, які виникають під час проведення клінічних випробувань є: 1) дослідник; 2) спонсор або контрактна дослідницька організація (КДО); 3) локальна етична комісія «ЛЕК» (постійно діючий орган, який створюється при лікувально-профілактичному закладі для проведення етичної експертизи з метою захисту життя, здоров'я та прав пацієнтів, які беруть участь у клінічних дослідженнях ЛЗ; розглядає конфліктні ситуації, пов'язані з порушенням безпеки і прав суб'єктів дослідження); 4) ДЕЦ (рис. 1.7) ³.

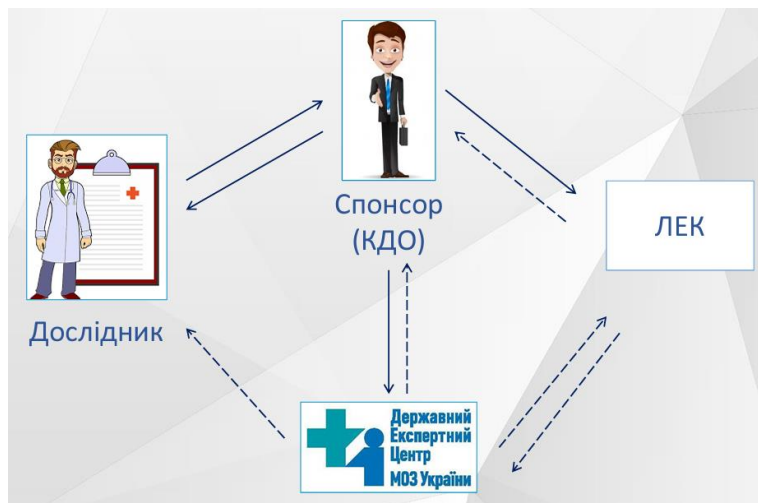


Рис. 1.7 Учасники реєстрації, моніторингу та аналізу інформації щодо ПР у клінічних випробуваннях ³, dec.gov.ua

Вимоги, що висуваються до відповідального дослідника/дослідника (далі – дослідник) щодо надання повідомлень про побічні явища та реакції ⁴¹:

➤ Під час проведення клінічного випробування дослідник терміново повідомляє спонсора про всі серйозні побічні явища, крім тих, які у протоколі або брошурі дослідника визначені як такі, що не потребують негайного повідомлення. У первинних і наступних повідомленнях суб'єкти дослідження ідентифікуються за ідентифікаційним кодом досліджуваного.

➤ Дослідник повідомляє спонсора також про всі побічні явища та/або відхилення від норми лабораторних показників, визначених у протоколі клінічного випробування як критичні, для оцінки безпеки відповідно до вимог і в терміни, зазначені спонсором у протоколі.

➤ Дослідник негайно реєструє і протягом **7 календарних днів** з дати, коли це стало йому відомо, повідомляє комісію з питань етики про всі підозрювані непередбачувані серйозні ПР, які стосуються досліджуваного ЛЗ, що призвели до смерті або становили загрозу для життя досліджуваного. Додаткова інформація щодо цього випадку надається комісії з питань етики протягом наступних **8 календарних днів**. Вимоги до складання повідомлення про підозрювану непередбачувану серйозну ПР наведено в [Додатку 2](#).

➤ Не пізніше **15 календарних днів** із дати, коли це стало йому відомо, дослідник повідомляє комісію з питань етики про всі інші підозрювані серйозні непередбачувані ПР, які стосуються досліджуваного ЛЗ.

➤ У разі смерті пацієнта дослідник надає спонсору, ДЕЦ і комісії з питань етики всю затребувану ними додаткову інформацію.

Вимоги, що висуваються до спонсора стосовно надання повідомлень про побічні явища та реакції ⁴¹:

➤ Надання повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні ПР у ДЕЦ (звітний період) починається з дати затвердження центральним органом виконавчої влади висновку ДЕЦ щодо проведення клінічного випробування та завершується із його закінченням в Україні.

➤ Спонсор негайно реєструє і протягом **7 календарних днів** із дати, коли це стало йому відомо, повідомляє ДЕЦ про всі підозрювані непередбачувані серйозні ПР, що стосуються досліджуваного ЛЗ, які призвели до смерті або являли загрозу для життя досліджуваного. Додаткова інформація щодо цього випадку надається ДЕЦ протягом наступних **8 календарних днів**.

➤ Не пізніше **15 календарних днів** із дати, коли це стало йому відомо, спонсор повідомляє ДЕЦ про всі інші підозрювані серйозні непередбачені ПР, які стосуються досліджуваного ЛЗ, що стали йому відомі.

➤ Спонсор інформує всіх дослідників, які беруть участь у проведенні клінічного випробування даного досліджуваного ЛЗ, про всі виявлені випадки, що можуть вплинути на безпеку досліджуваних.

➤ Спонсор зберігає документацію про всі побічні явища, про які йому повідомляють дослідники.

➤ При проведенні довгострокових клінічних випробувань спонсор надає до ДЕЦ **письмовий звіт з безпеки ЛЗ, що перебувають у стадії розробки (Development Safety Update Report, DSUR)**, в паперовій або електронній формі

(на електронну адресу ДЕЦ) не рідше 1 разу на рік **не пізніше 60 календарних днів** із дня оформлення звіту згідно з вимогами ([Додаток 3](#)).

При підготовці DSUR спонсор повинен звернути увагу на наступне ⁴¹:

- 1) залежність ПР від дози досліджуваного ЛЗ, тривалості лікування;
- 2) відновлення стану пацієнта після відміни чи тимчасового припинення фармакотерапії;
- 3) докази попередньої токсичності досліджуваного ЛЗ для хворих;
- 4) підвищена частота випадків токсичності досліджуваного ЛЗ;
- 5) передозування досліджуваного ЛЗ і його наслідки, подальше лікування;
- 6) взаємодія ЛЗ та інші пов'язані з цим ризики;
- 7) специфічні зміни безпеки стосовно особливої популяції пацієнтів (особи похилого віку, діти, інші групи ризику);
- 8) позитивні чи негативні дані застосування у вагітних та під час лактації;
- 9) зловживання прийманням досліджуваного ЛЗ (за наявності);
- 10) ризики, пов'язані з дослідними та діагностичними процедурами;
- 11) ризики, що можуть бути спричинені недостатньою якістю досліджуваного ЛЗ;
- 12) дані з безпеки та ефективності досліджуваного ЛЗ, отримані з неклінічних досліджень.

Реєстрація та аналіз повідомлень про підозрювані непередбачувані серйозні ПР ДЕЦ.

- ДЕЦ реєструє всі випадки підозрюваних непередбачуваних серйозних ПР, що стали відомі, та проводить їх аналіз.
- ДЕЦ реєструє та аналізує періодичні звіти з безпеки ЛЗ (DSUR), інформаційні повідомлення про нові дані з безпеки, що надаються спонсором/контрактною дослідницькою організацією.
- При підозрі щодо підвищення ризику для досліджуваних ДЕЦ вимагає у спонсора додаткову інформацію щодо безпеки підозрюваного ЛЗ, яка має бути надана протягом **7 календарних днів** із дня отримання запиту.

Якщо спонсор протягом цього терміну не надає такої інформації або листа з обґрунтуванням строків, необхідних для її підготовки, ДЕЦ може прийняти рішення про тимчасове або повне зупинення даного клінічного випробування, про що письмово повідомляє спонсора та дослідників ⁴¹.

Фармакоепідеміологія (Pharmacoepidemiology) – прикладна наука про вивчення ефективності та безпеки споживання ЛЗ в реальних умовах (після їх виходу на фармацевтичний ринок) на рівні популяції або великих груп населення з метою сприяння їх раціональному застосуванню. При проведенні фармакоепідеміологічних досліджень установлюється вплив ЛЗ на популяцію

(десятки тисяч осіб) протягом тривалого часу, критеріями клінічної (терапевтичної) ефективності ЛЗ є кінцеві клінічні результати: зменшення захворюваності, смертності, кількості ускладнень, підвищення тривалості та якості життя^{59, 68}.

Завданнями фармакоепідеміологічних досліджень є^{59, 68, 139}:

- контроль якості фармакотерапії; виявлення нових, раніше невідомих ефектів ЛЗ (як сприятливих, так і небажаних);
- визначення взаємозв'язку цих ефектів із вживанням ЛЗ;
- оцінка ризику – частоти розвитку відомих і нових ПР у популяції;
- вивчення використання різних терапевтичних режимів ЛЗ;
- вивчення потенційної вартості використання ЛЗ із урахуванням їх можливої побічної дії тощо.

Види фармакоепідеміологічних досліджень (рис. 1.8)¹³⁹:

1) За метою дослідження:

- описові/дескриптивні (*генерують гіпотези*);
- аналітичні (*перевіряють гіпотези*).

2) За часом вивчення явищ: ретроспективні та проспективні;

3) За тривалістю дослідження: одномоментні (*поперечні*) та динамічні (*повздовжні, довгострокові*).



Рис. 1.8 Класифікація фармакоепідеміологічних досліджень (авторська розробка за джерелом¹³⁹, learning.eupati.eu)

За співвідношенням часу вивчення явищ, що розглядаються, до моменту їх розвитку фармакоепідеміологічні дослідження поділяють на: проспективні, ретроспективні. **Ретроспективне** дослідження виконується на основі аналізу архівних документів (історії хвороби, амбулаторної карти тощо); у **проспективному** дослідженні групи хворих спеціально формуються і надалі цілеспрямовано відстежуються.

За тривалістю дослідження поділяються на **одномоментні та динамічні**. **Одномоментне (cross-sectional study)** проводиться у певний момент часу (поперечний зріз) з метою оцінки поширеності будь-якого явища (захворювання, клінічного результату, методу лікування тощо)^{37, 59}. **Динамічне (поздовжнє) дослідження, лонгітудіальне (longitudinal study)** передбачає систематичне вивчення інформації про захворюваність однієї й тієї ж групи населення. При цьому дослідження може бути безперервним або дискретним і повторюватись через короткі проміжки часу¹³⁹.

Когортне дослідження (Cohort Study)^{59, 68, 139}

Це вивчення когорт для визначення факторів, які можуть бути причиною захворювання. Визначають показники частоти події (хвороби) у когортах, в одній з яких досліджувані наражаються на дію ймовірного фактора ризику (експонована група), а в іншій (контрольній, неекспонованій) групі – не наражаються (Рис.1.9). Найкраще підходить для вивчення впливу прогностичних факторів ризику на результат.

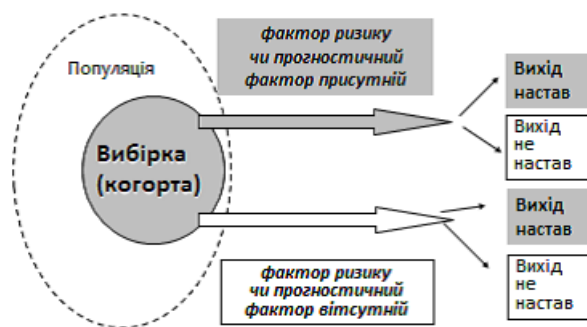


Рис. 1.9 Структура когортного дослідження⁵⁵, doctrina.space

Переваги:

- етично безпечне;
- єдиний спосіб безпосередньої оцінки захворюваності, відносного ризику (показника сили між впливом фактора ризику і захворюванням);
- можливість вивчення процесу розвитку захворювання;
- добре підходить для вивчення рідкісних факторів ризику;
- менша ймовірність виникнення систематичної помилки, оскільки хвороба відсутня на момент початку дослідження.

Недоліки:

- довготривале і затратне дослідження;
- втрата суб'єктів спостереження (відмова від дослідження, міграція, смерть);
- рандомізація відсутня;
- не підходить для вивчення рідкісних захворювань через необхідність великого розміру вибірки або тривалого спостереження.

Дослідження випадок-контроль (Case-Control Study)^{59, 68, 139}

Ретроспективне дослідження, в якому за архівними даними або спогадами, судженнями пацієнтів проводиться порівняння 2-х груп щодо впливу досліджуваного фактора, до однієї з яких відібрані пацієнти з визначеною патологією, до іншої – без цієї патології (група контролю), згодом отримується інформація про те, чи суб'єкти піддавалися впливу досліджуваного фактора (рис. 1.10).

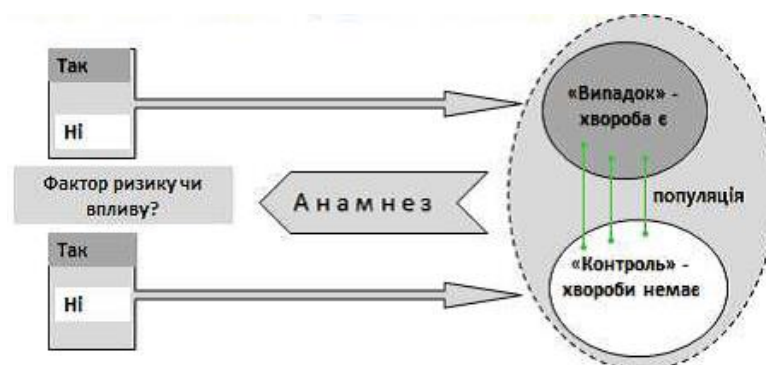


Рис. 1.10 Структура дослідження випадок-контроль ⁵⁵, doctrina.space

Переваги:

- швидке, недороге та просте;
- єдиний можливий метод для вивчення дуже рідкісних розладів;
- можливість досліджувати широкий спектр факторів ризику;

Недоліки:

- неможливо генерувати дані про захворюваність;
- ризик упередження (помилки пам'яті);
- неможливо чітко встановити причинно-наслідковий зв'язок (вплив багатьох факторів);
- складно підібрати контрольну групу.

Рандомізоване контрольоване дослідження, (*Randomized Control Study*) це «золотий стандарт» доказової медицини, експериментальне порівняльне дослідження, у якому учасників розподіляють на групи лікування/втручання або контролю/плацебо за допомогою випадкового методу (рандомізовано) (рис. 1.11). Найкраще підходить для вивчення ефективності лікування (втручання). Дозволяє виявити причинно-наслідковий зв'язок між фармакотерапією і результатом хвороби ^{59, 68, 81, 139}.

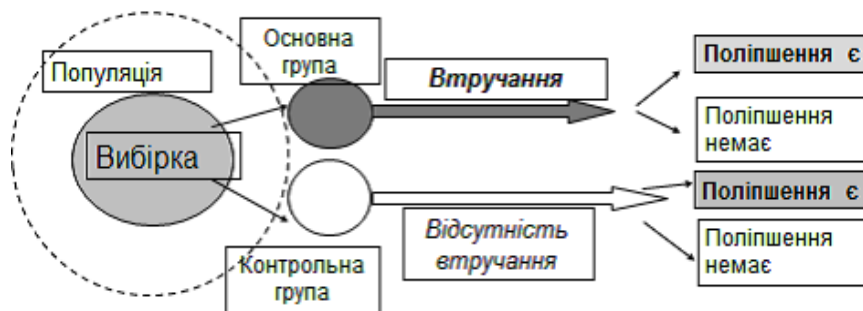


Рис. 1.11 Структура рандомізованого контрольованого дослідження ⁵⁵, doctrina.space

Дизайни рандомізованого контрольованого дослідження ⁸¹:

- 1) **перехресний дизайн (cross-over design)** – кожен учасник дослідження отримує обидві схеми фармакотерапії, зокрема, спочатку рандомізується на лікування А, потім розпочинає схему Б (рис. 1.12). Важливо, щоб ефекти одного лікування зникали перш, ніж буде застосовано наступне (період «вимивання», *washout period*).

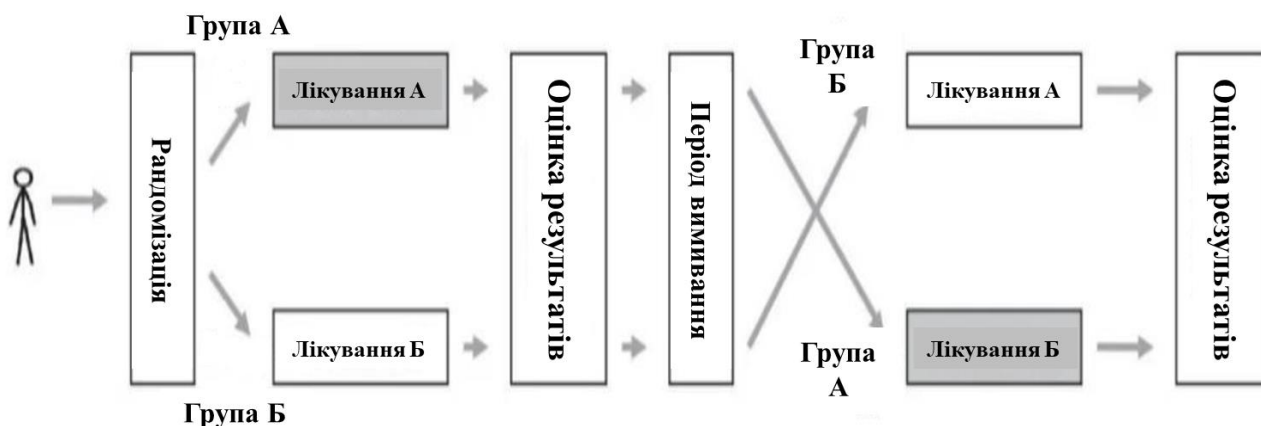


Рис. 1.12 Перехресний дизайн рандомізованого контрольованого дослідження (адаптовано авторами ⁸¹, eupati.eu)

Переваги:

- усі суб'єкти слугують власним контролем, дисперсія помилок знижується, таким чином зменшуючи необхідний розмір вибірки;
- всі суб'єкти отримують лікування (принаймні певний час);
- наявність рандомізації;
- можна застосовувати засліплення.

Недоліки:

- всі суб'єкти отримують плацебо чи альтернативне лікування лише в певний момент часу;

- необхідність періоду «вимивання» між фазами дослідження;
- не можна використовувати для лікування з постійним ефектом.

2) **паралельний дизайн (*parallel design*)** – застосовуються 2 методи лікування (А та Б) у 2-х групах пацієнтів, таким чином, що одна група отримує лише лікування А, інша – Б (рис. 1.13). Релевантно, якщо результат є зворотним із часом, наприклад, симптоми.

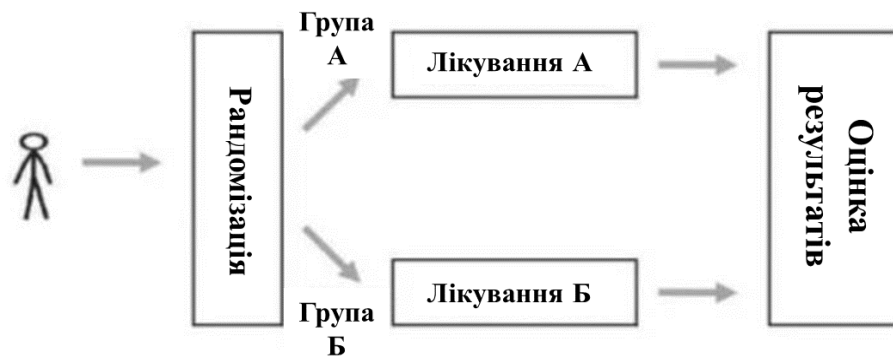


Рис. 1.13 Паралельний дизайн рандомізованого контрольованого дослідження (адаптовано авторами ⁸¹, eupati.eu)

Якісно проведені рандомізовані контрольовані дослідження гарантують, що будь-яка різниця між методами лікування зумовлена або ефектами лікування або випадковістю, а не певними систематичними відмінностями між групами порівняння.

РОЗДІЛ 2

МЕНЕДЖМЕНТ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ

2.1. Принципи класифікації побічних реакцій лікарських засобів

У сучасних наукових джерелах наявні різні класифікації ПР ЛЗ, зокрема за: 1) шляхом впливу на органи та системи (первинні, вторинні); 2) ступенем важкості (легкі, середні, важкі); 3) частотою виникнення (дуже часті, часті, нечасті, поодинокі, дуже рідкісні); 4) механізмом дії (А, В, С, D); 5) локалізацією (місцеві, системні); 6) наслідками дії (серйозні, несерйозні) тощо^{19, 21, 26, 30, 39, 99}.

За шляхом впливу на органи та системи ПР ліків класифікують на первинні та вторинні. Первинні ПР є наслідком прямого впливу ЛЗ на певну мішень (зокрема, нудота, біль в епігастрію та інші прояви диспепсії при подразненні слизової оболонки шлунка). Вторинні ПР виникають опосередковано, зокрема 1) седативна дія антигістамінних ЛЗ 1-го покоління пов'язана з їх здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр; 2) порушення мікрофлори кишківника, кандидомікоз внаслідок тривалої антибіотикотерапії тощо^{19, 26, 30, 39, 99}.

Розрізняють 3 ступеня важкості перебігу ПР ЛЗ³⁹:

Легкий (свербіж, кропив'янка) – симптоми зникають через 3 дні після початку застосування антигістамінних ЛЗ.

Середній (кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, поліморфна еритема, лихоманка до 39 °С, полі- або моноартрит, токсикоалергічний міокардит) – симптоми усуваються через 4-5 днів після застосування антигістамінних ліків, глюкокортикостероїдів (ГКС) у середніх дозах 20-40 мг.

Важкий (анафілактичний шок, ексfolіативний дерматит, синдром Лайєлла, приєднуються ураження внутрішніх органів, зокрема міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром) – симптоми регресують через 7-10 днів після поєднаного застосування антигістамінних, ГКС, адреноміметичних та інших ЛЗ.

Відповідно до Керівництва щодо підготовки клінічної інформації з безпеки ЛЗ робочої групи *CIOMS III* ([*Council for International Organizations of Medical Sciences*](#), Рада міжнародних організацій медичних наук) за **частотою виникнення** ПР поділяються на 5 категорій (табл. 2.1)¹⁰⁰.

Таблиця 2.1. Класифікація ПР за частотою виникнення ¹⁰⁰, cioms.ch

Категорія	Кількість випадків, частота ПР
Дуже часті	$\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)
Часті	$\geq 1/100$ та $< 1/10$ ($\geq 1\%$ і $< 10\%$)
Нечасті	$\geq 1/1000$ та $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ і $< 1\%$)
Рідкісні (поодинокі)	$\geq 1/10000$ та $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ і $< 0,1\%$)
Дуже рідкісні	$< 1/10000$ ($< 0,01\%$)

Сучасному рівню знань про ПР ЛЗ відповідає класифікація, згідно з якою ПР за механізмом дії поділяються на 4 типи. Слід зазначити, що цей розподіл є умовним, оскільки їх розвиток може бути одночасно пов'язаний із кількома механізмами. На сьогодні система фармакологічного нагляду ВООЗ та більшості країн світу, включно з Україною, передбачає розподіл ПР ЛЗ на 4 типи – А, В, С і D (табл. 2.2) ^{19, 21, 26, 30, 39, 99}.

Таблиця 2.2 Характеристика ПР ЛЗ за механізмом дії (адаптовано авторами ^{39, 99}, pharmencyclopedia.com.ua, publishing.service.gov.uk)

ПР типу А (<i>augmented</i>)	ПР типу В (<i>bizarre</i>)
Характеристики: Зустрічаються часто Частота і важкість ПР залежать від дози (дозозалежні) Низька летальність Обумовлені фармакологічними властивостями ЛЗ Передбачувані / Прогнозовані ПР (характер або тяжкість проявів узгоджуються з інструкцією для медичного застосування) Найбільш доступні для вивчення в експерименті Виявлення: клінічні випробування, спонтанні повідомлення, моніторинг виписаних рецептів, експериментальні дослідження Приклади: – типові фармакологічні ПР (β-блокатори – брадикардія; нітрати – біль голови; НПЗЗ – ульцерогенна дія тощо); – надлишковий ефект (через зміну фармакокінетики ЛЗ, лікові взаємодії); – токсичність внаслідок передозування (зокрема, гепатотоксичність при прийманні високих доз парацетамолу); – вторинні ПР (антибіотики – дисбактеріоз, кандидомікоз).	Характеристики: Зустрічаються рідко Зв'язок із дозою ЛЗ відсутній (недозозалежні) Висока летальність Непов'язані з фармакологічними властивостями ЛЗ Непередбачувані / Непрогнозовані ПР (характер або тяжкість проявів не узгоджуються з інструкцією для медичного застосування) Є специфічними, зазвичай важкими Виявлення: спонтанні повідомлення, моніторинг виписаних рецептів, облік захворюваності та застосування ліків Приклади: – індивідуальна медикаментозна непереносимість; – імунні (алергічні) реакції (зокрема, гіперчутливість до пеніциліну); – неімунні: 1) псевдоалергічні реакції (викид гістаміну базофілами, спричинений йодовмісними контрастними засобами чи анестетиками); 2) ідіосинкразія (злаякісна гіпертермія від дитиліну, фторотану).

ПР типу С (<i>continuing</i>)	ПР типу D (<i>delayed</i>)
Характеристики: Виникають рідко, після тривалого лікування Перебіг важкий Специфічні Складно діагностуються Виявлення: дослідження «випадок-контроль», тривале спостереження за хворими, облік захворюваності та застосування ліків. Приклади: – медикаментозна залежність; – толерантність; – синдром відміни; – кумулятивні ефекти; – пригнічення синтезу гормонів.	Характеристики: Виникають рідко, є відтермінованими Перебіг важкий Складно діагностуються Виявлення: спеціальні методичні прийоми. Приклади: – тератогенна дія (талідомід – фокомелія, діетилstilbестрол – вагінальна аденокарцинома); – мутагенна дія; – канцерогенні ефекти; – дефекти репродуктивної системи.

Реакції типу А (дозозалежні)

Виникають при медичному застосуванні ЛЗ, які найчастіше призначаються. Частка реакцій цього типу становить близько 80% усіх ПР ЛЗ. Найчастіше зустрічаються ПР при застосуванні ЛЗ у терапевтичних дозах і обумовлені його фармакологічними властивостями.

До реакцій типу А належать:

- надмірний терапевтичний ефект (зокрема, інсулін або пероральні цукрознижуючі ЛЗ можуть спричинити розвиток гіпоглікемії);
- ПР пов'язані з фармакологічними властивостями ЛЗ (зокрема, ульцерогенна дія НПЗЗ; бронхоспазм при використанні неселективних β -блокаторів; підвищення внутрішньочного тиску при застосуванні М-холіноблокаторів тощо);
- токсичні ПР характерні для ЛЗ із вузькою широтою терапевтичної дії (зокрема, серцеві глікозиди, цитостатики, антибіотики аміноглікозидного ряду тощо);
- вторинні ПР зумовлені наслідками дії ЛЗ (зокрема, антибіотики пригнічують нормальну мікрофлору кишківника; ГКС можуть зумовити розвиток вторинної інфекції).
- Широта терапевтичної дії – діапазон між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною дією ЛЗ. Чим вона більша, тим безпечніший ЛЗ.

Реакції типу В (недозозалежні)

Становлять близько 25% усіх зареєстрованих ПР ЛЗ. Найчастіше є реакціями імуноалергічного генезу (зокрема, анафілактичний шок, синдром Стівенса-Джонсона тощо) або генетично детермінованими. В їх основі лежать індивідуальні особливості організму – алергія та генетично зумовлені

порушення ферментативних систем. Виникають рідко, не пов'язані з дозою ЛЗ, серйозні та непередбачувані, для них характерна висока летальність.

За наявності підвищеної чутливості організму ПР виникають навіть при застосуванні ЛЗ в дуже низькій дозі.

До реакцій типу В належать:

- Медикаментозна непереносимість – небажані ефекти, пов'язані із застосуванням ЛЗ в терапевтичних і субтерапевтичних дозах.
- Ідіосинкразія (зокрема, розвиток гемолітичної анемії при застосуванні сульфаніламідних ЛЗ у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; розвиток метгемоглобінемії при лікуванні органічними нітратами у хворих із дефіцитом метгемоглобінредуктази).
- Алергічні реакції або реакції гіперчутливості, залежно від механізму розвитку поділяються на потенційовані медикаментозно-специфічними антитілами і медикаментозно-специфічними Т-лімфоцитами.

Більшість ЛЗ володіють слабкими антигенними властивостями, проте алергічні реакції виникають лише у випадках коли ЛЗ: 1) є хімічним гаптенем, зв'язується з білками з подальшим утворенням антитіл; 2) має властивості білків деяких тканин, викликаючи автоімунну реакцію; 3) зумовлює продукцію антитіл, які перехресно реагують із білками тканин ²¹.

Виділяють 4 типи алергічних реакцій ³⁷:

- 1) реакції негайної чутливості або анафілаксії (тип I);
- 2) цитотоксичні реакції (тип II);
- 3) реакції імунних комплексів (тип III);
- 4) реакції сповільненої гіперчутливості (тип IV).

Реакції типу С

Виникають внаслідок тривалої фармакотерапії у результаті послаблення дії адаптивних сил організму, що з'являються в умовах тривалого впливу певних ЛЗ.

До реакцій типу С належать:

- толерантність (нітрати, центральні агоністи α -адренорецепторів тощо);
- синдром відміни (ГКС, блокатори α -адренорецепторів, блокатори β -адренорецепторів, клонідин, непрямі антикоагулянти тощо);
- медикаментозна залежність може бути фізичною, що проявляється розвитком абстинентного синдрому, або психічною – без нього (психотропні ЛЗ, наркотичні анальгетики тощо);
- кумулятивний ефект (серцеві глікозиди, інгібітори моноаміноксидази тощо);
- ефект пригнічення вироблення гормонів (ГКС).

Реакції типу D

До цього типу ПР належать канцерогенна, мутагенна, тератогенна дії, порушення репродуктивної функції, що можуть виникати через місяці або роки після лікування.

Перелік заходів із попередження ПР ЛЗ^{19, 21, 26, 30, 72, 99}.

1. Лікарські засоби слід застосовувати виключно за клінічними показаннями, в оптимальних дозах, надавати перевагу ентеральному шляху введення.
2. Обов'язково з'ясовувати у кожного пацієнта медикаментозний анамнез, за необхідності проводити спеціальні дослідження для підтвердження можливої підвищеної чутливості до призначеного ЛЗ або його непереносимості.
3. Не слід застосовувати одночасно кілька ліків з однаковим механізмом дії, оскільки поліпрагмація підвищує ризик виникнення ПР.
4. Враховувати стан та зміну функції життєво важливих органів і систем пацієнта (печінка, нирки, шлунково-кишковий тракт (ШКТ)), що відіграють ключову роль у біотрансформації ЛЗ.
5. Менеджмент ПР типу А полягає у призначенні мінімальних доз ліків, однак, якщо ці ефекти виникають при використанні субтерапевтичних доз, необхідно застосовувати альтернативні ЛЗ.
6. При ПР, які є результатом медикаментозної взаємодії, повторне призначення вимагає корекції дозування ЛЗ або заміни супутньої фармакотерапії.
7. За наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід уникати його застосування. Якщо ж альтернативного ЛЗ не існує і, при цьому, ПР не була життєво загрозливою та не опосередкована *IgE*, то можна провести провокаційну пробу. Проте, якщо саме цей медикамент є засобом вибору для конкретного пацієнта, тоді необхідно проводити гіпосенсибілізацію.
8. Після розвитку серйозних життєво загрозливих реакцій застосування ЛЗ необхідно припинити і ніколи не призначати. У менш серйозних випадках, застосування можливе, проте необхідно провести провокаційне тестування.
9. Антибактерійні ЛЗ, які широко використовуються в клінічній практиці слід призначати з урахуванням етіології, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до конкретного антибактерійного медикаменту.
10. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з неконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати необхідність суворого дотримання термінів зберігання ліків тощо.

2.2. Фактори ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів

Відповідно до результатів низки наукових досліджень, усі фактори, які підвищують ризик розвитку ПР ЛЗ, поділяють на 2 групи⁶⁹ (рис. 2.1).

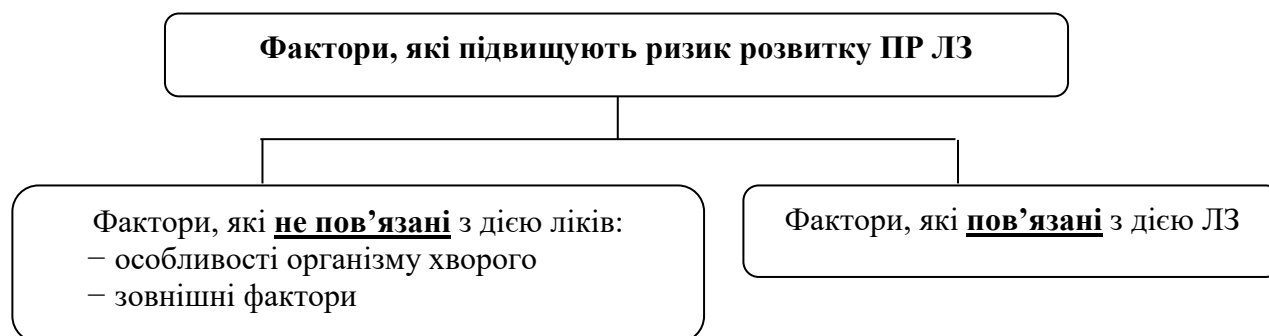


Рис. 2.1 Класифікація факторів, що підвищують ризик розвитку ПР ЛЗ
(авторська розробка за джерелом⁶⁹, ncbi.nlm.nih.gov)

До факторів, які не пов'язані з дією ліків, належать особливості організму хворого та зовнішні фактори.

Фактори ПР, що пов'язані з особливостями організму хворого

Вік. Доведено, що вікові зміни фармакокінетики і фармакодинаміки суттєво збільшують вірогідність виникнення ПР ЛЗ. Зокрема, ПР ЛЗ виявляють у 7,3% пацієнтів віком 40-60 років, у 13,3% хворих віком 60-80 років, у 26,7% пацієнтів віком старше 80 років. Загалом 6-12% госпіталізацій у пацієнтів похилого віку спричинені ПР ЛЗ. Особливу категорію пацієнтів складають діти. У дітей до 8 тижнів недостатньо сформована видільна система, незначна кількість жирової тканини, тому слід уникати застосування таких засобів як серцеві глікозиди, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), НПЗЗ^{8, 69, 114}.

Стать. За результатами низки досліджень встановлено, що частіше ПР ЛЗ виникають у жінок. Частково це пояснюється тим, що в жінок удвічі менша експресія транспортеру ЛЗ глікопротеїну 1Р, який відіграє важливу роль у виведенні ксенобіотиків (у тому числі ЛЗ) з організму. У жінок, порівняно з чоловіками, нижча швидкість клубочкової фільтрації, пришвидшена моторика ШКТ і більший відсоток жирової тканини. Всі ці особливості, а також вагітність, лактація, менструальний цикл, менопауза впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ЛЗ. Зокрема, жінки більш схильні до розвитку шлуночкової тахікардії «*torsades de pointes*» під час приймання

препаратів, які подовжують реполяризацію серця (протигрибкові ЛЗ, деякі антибіотики, тощо). Сухий кашель як ускладнення при застосуванні інгібіторів АПФ виникає приблизно у 38% жінок та 15% чоловіків. Схожі відмінності частоти виникнення ПР також встановлено і для діуретиків, серцевих глікозидів, вазодилататорів. Також у жінок значно частіше виникають різноманітні прояви алергічних реакцій. Разом із тим, отримано неоднозначні дані щодо значущості жіночої статі як фактору ризику розвитку ПР ЛЗ у дітей 69, 105.

Маса тіла та розподіл жирової тканини. Пацієнти, які мають надлишкову масу тіла, частіше страждають від ПР жиророзчинних ЛЗ, оскільки ця група ЛЗ накопичується в жировій тканині. У організмі людей похилого віку, навіть якщо вони худі, накопичуються жиророзчинні ЛЗ, оскільки з віком частка жиру в організмі збільшується 69.

Расова/етнічна приналежність та генетичні особливості. Доведено, що ангіоневротичний набряк (небезпечна алергічна реакція негайного типу), внутрішньомозкові крововиливи, геморагічні ускладнення частіше виникають в представників негроїдної раси. У азіатів значно вищий ризик виникнення синдромів Стівенса-Джонсона та Лайєлла, особливо після приймання протиепілептичних засобів. Відмінність реакції на ЛЗ може бути зумовлена генетичними причинами. Всі етапи фармакокінетики ЛЗ, такі як всмоктування, розподіл, метаболізм (біотрансформація) перебувають під контролем відповідних генів. Таким чином, поліморфізм різних генів може впливати на зазначені фармакокінетичні процеси, що ведуть до розвитку ПР. Найбільше клінічне значення має поліморфізм генів, що контролюють синтез і діяльність ферментів метаболізму ЛЗ (найчастіше CYP2D6 і CYP2C9), а також транспортних білків – переносників ЛЗ, що беруть участь у їх всмоктуванні, розподілі та виведенні. Носійство різних алельних варіантів може призводити до синтезу ферментів зі зміненою активністю, що, в свою чергу, може бути причиною сповільнення швидкості біотрансформації («повільні» метаболізатори), підвищення концентрації ЛЗ у плазмі крові та розвитку ПР. Поширеність генотипів «повільних» метаболізаторів значно відрізняється в різних етнічних групах, що призводить до феномену різної частоти ПР деяких ЛЗ у представників різних рас, національностей і народностей 7.

Поліморбідність. Серцева недостатність, порушення ниркової та печінкової функцій суттєво погіршують метаболізм та екскрецію ЛЗ, що призводить до підвищення його концентрації у крові 69.

Вживання алкоголю. Приймання алкоголю разом із деякими ЛЗ може посилювати або призводити до появи низки ПР, зокрема нудоти, блювання,

втрати координації, надмірної сонливості, артеріальної гіпотензії, тощо. Одночасне застосування НПЗЗ із алкоголем на тлі виразкової хвороби шлунка може призвести до кровотечі. При алкоголь-індукованому ураженні печінки зростає токсичність парацетамолу, блокаторів β -адренорецепторів тощо ⁶⁹.

Куріння. Нікотин впливає на ефективність низки ЛЗ, зокрема теофіліну, інсуліну, пероральних контрацептивів, блокаторів β -адренорецепторів, блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, тощо ⁶⁹.

Важкість стану пацієнта, тривалість перебування у стаціонарі. Пацієнти, які перебувають у стаціонарі більше 7 днів, приблизно вдвічі частіше страждають від розвитку ПР ЛЗ, порівняно з хворими, які лікуються у стаціонарах менше 7 днів. Також доведено, що частіше ПР ЛЗ виявляють у відділеннях нехірургічного профілю.

Схильність до алергічних реакцій ⁶⁹.

Самолікування. Проблеми, що виникають при самолікуванні істотно впливають на ймовірність розвитку ПР ЛЗ. До них, зокрема належать: одночасне застосування кількох ЛЗ під різними торговими назвами, що містять аналогічну діючу речовину; одночасне застосування несумісних ліків; недотримання правил дозування ЛЗ; недотримання рекомендації щодо тривалості курсу лікування; неврахування супутніх патологій, тощо ⁶⁹.

Зовнішні фактори, що підвищують ризик розвитку ПР ЛЗ, пов'язані з діями лікаря, який проводить фармакотерапію; умовами праці, проживання, тощо.

Фактори, які пов'язані з дією ліків:

- особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
- адекватність вибору ЛЗ;
- шлях введення ЛЗ;
- режим застосування ЛЗ. Застосування деяких ЛЗ, наприклад, бісфосфонатів перед сном (замість ранкових годин), може призвести до розвитку езофагіту;
- «каскад призначень» – неправильно розпізнані ПР ЛЗ як ознаки захворювання можуть бути причиною нових призначень ліків. Закрепи, діарея, надмірна втома, сонливість, висипання на шкірі та низка інших станів можуть бути як симптомами окремого захворювання, так і проявами ПР ЛЗ;
- взаємодія ЛЗ при поліпрагмазії. Взаємодії ЛЗ частіше виникають у літніх і новонароджених, що пояснюється особливостями фармакокінетики. Процеси всмоктування, метаболізму, розподілу і виведення ЛЗ у новонароджених ще недосконалі, а у пацієнтів похилого віку ці процеси сповільнені через вікові зміни функцій печінки та нирок. Окрім того, у пацієнтів літнього віку, зазвичай,

багато супутніх захворювань, для лікування яких застосовується низка ЛЗ. Серед пацієнтів, які отримують менше 5 ЛЗ, ПР виявляють у 5,6%, більше 5 – у 19,3%. Серед дітей встановлено статистично значимий зв'язок між виникненням ПР ЛЗ і використанням більше 4 медикаментів. Необхідно також враховувати вірогідність взаємодії між ЛЗ і деякими харчовими продуктами (грейпфрутовий сік, їжа на грилі, сир, тощо), фітозасобами (звіробій, тощо) та шкідливими звичками, що також сприяють змінам фармакокінетики, а, отже, й концентрації ЛЗ у крові^{9, 69, 114}.

Одними з найпоширеніших ПР є **реакції алергічного генезу**. Будь-який ЛЗ може викликати медикаментозну алергію. Найчастіше алергічні реакції викликають антибіотики (переважно пеніциліни, цефалоспорини), вітаміни, сироватки, вакцини, НПЗЗ, анальгетики, спазмолітики, анестетики. Алергенні властивості ЛЗ залежать від їх хімічної будови. Зі зростанням молекулярної маси здатність індукувати імунну відповідь зростає. Високомолекулярні ЛЗ (гетерологічні сироватки, стрептокіназа, аспарагіназа, інсулін) належать до повноцінних алергенів. Однак, більшість ЛЗ – це прості хімічні сполуки. Вони є неповноцінними антигенами (гаптенами), здатними реагувати з наявними в організмі антитілами, але самі не можуть викликати їх утворення. ЛЗ стають повноцінними антигенами лише після зв'язування з білками тканин організму. При цьому утворюються комплексні (кон'юговані) антигени, які й викликають сенсibilізацію організму. При повторному надходженні до організму гаптени самостійно, без попереднього зв'язування з білками, можуть з'єднуватися з утвореними антитілами або сенсibilізованими лейкоцитами. Певні структурні ділянки ЛЗ, що з'єднуються з утвореними антитілами або сенсibilізованими лейкоцитами, можуть бути однаковими у різних ЛЗ. Вони отримали назву загальних або перехресно реагуючих детермінант. Тому при сенсibilізації до одного ЛЗ можуть виникати алергічні реакції й на інші ліки, що мають ту ж детермінанту. До прикладу:

- пеніциліни (природні, напівсинтетичні), цефалоспорини – загальною детермінантою для них є β -лактамне кільце;
- новокаїн, пара-аміносаліцилова кислота та сульфаніламідни мають загальну детермінанту – анілін;
- нейролептики (аміназин), антигістамінні (дипразин), метиленовий синій, антидепресанти, антиаритмічні ЛЗ (етмозин) мають загальну детермінанту – фенотіазинову групу;
- розчин Люголя, йодовмісні контрастні ЛЗ – йод²⁶.

До факторів, які сприяють розвитку алергічних реакцій, належать:

- зростання споживання ЛЗ населенням;

- безвідповідальне самолікування;
 - недостатність або несвоєчасне отримання інформації щодо ЛЗ;
 - забруднення навколишнього середовища;
 - лікові взаємодії ([Додаток 4](#), [Додаток 5](#));
 - захворювання інфекційного, паразитарного, вірусного або іншого характеру, які самі по собі не є алергічними, проте, через особливості патогенезу створюють можливість формування сенсibiliзації і вироблення специфічних антитіл у відповідь на різні алергени, у тому числі й на ЛЗ. Зокрема, алергія на пеніцилін часто виникає у хворих із мікозами шкіри стопи;
 - застосування у сільському господарстві антибіотиків, вітамінів та інших ЛЗ, які створюють умови для сенсibiliзації населення за рахунок домішок, які є в харчових продуктах (наприклад, молоко, м'ясо) ^{9, 26}.
- Деякі інші фактори ризику розвитку алергічних ПР наведені у таблиці 2.3 ³⁰.

**Таблиця 2.3 Фактори ризику, які сприяють виникненню алергічних ПР ³⁰,
umj.com.ua**

Вік пацієнта	Середній вік > діти/люди похилого віку
Стать пацієнта	Жінки > чоловіки
Спадковість пацієнта	Атопія може призвести до більш серйозних реакцій. Генетичний поліморфізм
Супутні захворювання	ВІЛ, вірус герпесу, кістозний фіброз
Імунний статус	Інші види алергії в анамнезі (пилкова, харчова, тощо) або позитивна шкірна проба на ЛЗ у минулому
Хімічний склад ЛЗ	β-лактамні антибіотики, міорелаксанти, радіоконтрастні речовини та НПЗЗ найчастіше викликають алергічні реакції. Високомолекулярні компоненти /гаптенують ЛЗ – більш імуногенні
Депо-засоби	Застосування депо-засобів (наприклад, біциліну)
Доза ЛЗ	Тривале застосування ЛЗ, особливо повторними курсами
Поліпрагмація	Одночасне призначення великої кількості ЛЗ із різних фармакотерапевтичних груп (поліпрагмація), продукти метаболізму яких можуть посилювати алергенну дію один одного

Лікування різних захворювань та станів часто потребує призначення НПЗЗ, які пов'язують із низкою серйозних ПР. До них, зокрема, належать: ураження ШКТ, алергічні реакції, нефротоксичність, гепатотоксичність, ототоксичність,

неврологічні розлади. Найсерйознішими ускладненнями є розвиток пептичних виразок шлунка і 12-палої кишки, перфорація та кровотеча. Сьогодні сформовано перелік доведених та можливих факторів, які підвищують ризик розвитку ПР НПЗЗ (таблиця 2.4) ²⁶.

Таблиця 2.4 Фактори ризику, які сприяють розвитку ПР НПЗЗ ²⁶,
nmuofficial.com

Доведені фактори	Можливі фактори
– вік (старше 65 років); – наявність патології ШКТ в анамнезі (пептична виразка шлунка і 12-палої кишки, шлунково кишкова кровотеча); – приймання високих доз НПЗЗ або одночасне застосування водночас кількох ЛЗ цієї групи; – одночасне застосування ГКС; – тривале (більше 3 місяців) приймання; – одночасне застосування антикоагулянтів/антиагрегантів.	– наявність ревматоїдного артрити; – жіноча стать; – паління; – вживання алкоголю; – інфікування <i>Helicobacter pylori</i>.

2.3. Основні прояви побічної дії лікарських засобів.

Характеристика побічних реакцій окремих груп антибіотиків

Побічна дія ліків за органами та системами організму:

Алергічні реакції та ураження шкіри

Належать до найрозповсюдженіших ПР ЛЗ. За даними аналізу повідомлень про ПР ЛЗ, вказані ураження складають приблизно 30% ускладнень фармакотерапії і відзначаються у 2-3% госпіталізованих пацієнтів. Клінічними проявами алергічних ПР є кропив'янка, анафілактичні реакції, набряк Квінке, мультиформна токсична еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) (рис. 2.2), тощо.



Рис.2.2 Пацієнтка з синдромом Лайєлла (Львів, 2014, фото, зроблене авторами)

Серед уражень шкіри найчастіше спостерігаються висипання різноманітного характеру (еритематозне, везикульозне, пустульозне, бульозне, вузлова еритема, пурпура). Поширеною ПР є також свербіж шкіри. При застосуванні деяких ЛЗ (зокрема фторхінолонів, тетрациклінів) можливе виникнення фотодерматиту. Серед інших побічних явищ часто фіксують кропив'янку, алопецію, дисгідроз, ліподистрофію (при застосуванні інгібіторів протеази, інсулінів), зміну пігментації та забарвлення шкіри. До груп ЛЗ, які найчастіше викликають алергічні реакції та дерматологічні зміни належать: антибіотики, НПЗЗ, вітаміни, анальгетики, засоби від застуди та кашлю, кардіологічні ЛЗ, інгібітори АПФ^{26, 30, 138}.

Порушення з боку травної та гепатобіліарної системи

Найпоширенішими ПР з боку травної системи є контактні ураження слизових оболонок органів ШКТ, а також наслідки токсичної дії ЛЗ після їх біотрансформації в печінці та слизовій оболонці кишечника. Значна кількість пацієнтів скаржаться на порушення моторики ШКТ (іноді з диспепсією), біль у животі, діарею або закреп. Часто, особливо при застосуванні НПЗЗ та ГКС розвивається ульцерогенна дія через зниження захисту слизової оболонки ШКТ простагландинами. Внаслідок цього виникають гастропатії, ерозії та виразкування слизової оболонки шлунка та кишечника, у важких випадках – шлунково-кишкові кровотечі. Поширеними ПР є також ураження печінки. Побічну дію у вигляді гепатиту спостерігають при застосуванні алопуринолу, тетрацикліну, рифампіцину, хінідину, ізоніазиду, НПЗЗ. Холестатичний синдром (холестаз) виникає як наслідок застосування каптоприлу, амфотерицину В, цитостатиків, симвастатину тощо. Приймання аміодарону, інгібіторів АПФ, нікотинової кислоти, цефалоспоринів, фузидової кислоти, протисудомних ЛЗ може підвищувати активність амінотрансфераз. Серед інших ПР часто відзначають нудоту, блювання, біль у животі.

При застосуванні блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду (ніфедипін, амлодипін) іноді можуть виникати гіперплазія ясен та кишкова непрохідність ²⁶.

Антибіотикотерапія пов'язана з ризиком розвитку антибіотик-асоційованої діареї, яка буває інфекційного та неінфекційного походження ⁵⁴ (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Класифікація антибіотик-асоційованих діарей за механізмом розвитку (авторська розробка за джерелом ⁵⁴, umj.com.ua)

Антибіотик-асоційована діарея, пов'язана з *Clostridioides difficile*-інфекцією (*CDI*-діарея) складає від 15% до 28% усіх випадків антибіотик-асоційованих діарей. Це ускладнення характеризується розвитком коліту, появою водянистої діареї, лихоманкою, помірною дегідратацією та переймоподібним болем у животі ⁵⁴.

Псевдомембранозний коліт (*Pseudomembranous colitis*) – найважча форма *CDI*-діареї внаслідок антибіотикотерапії, що має гострий перебіг, характеризується наявністю сіро-жовтих бляшок (псевдомембран) на поверхні слизової оболонки товстого кишківника та супроводжується до 30 водянистих випорожнень протягом доби. У випорожненнях можуть бути домішки свіжої крові. Також присутні болі спазматичного характеру в нижніх відділах живота, гарячка, у важчих випадках – зневоднення і шок ⁵⁴.

Порушення з боку дихальної системи

Серед побічних явищ, які спостерігають з боку дихальної системи, найчастіше реєструють бронхоспазм, альвеоліт, респіраторний дистрес-синдром, легеневу еозинофілію, кашель. Кашель є найчастішою ПР інгібіторів АПФ. Значно рідше кашель спостерігається при застосуванні інгібіторів рецепторів ангіотензину-II (лозартан, валсартан). Використання сартанів

характеризується ризиком розвитку таких ускладнень як риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів.

Застосування аміодарону викликає порушення метаболізму фосфоліпідів, які відкладаються в альвеолах і спричиняють розвиток, так званої, «аміодаронової легені». При застосуванні нітрофуранів, цитостатиків, гангліоблокаторів може розвиватися токсичний альвеоліт, а при застосуванні інсуліну або хімотрипсину – алергічний альвеоліт. Застосування блокаторів β -адренорецепторів пацієнтами з супутніми бронхообструктивними захворюваннями може призвести до бронхоспазму та нападу ядухи.

Приймання сульфаніламідів, нітрофуранів, НПЗЗ, бензилпеніциліну підвищує ймовірність виникнення легеневої еозинофілії, що проявляється лихоманкою, висипами, периферичною еозинофілією крові та інфільтратами в легенях, що на рентгенограмі грудної клітки ідентифікуються як перехідні тіні.

При застосуванні вінбластину може спостерігатися гостра дихальна недостатність, а при застосуванні протипухлинного гефітінібу – масивна інтерстиціальна пневмонія з високим ризиком смерті пацієнта ^{26, 30}.

Порушення з боку нервової системи

Ускладнення з боку нервової системи частіше спостерігаються при застосуванні нейротропних ЛЗ. До них, зокрема належать транквілізатори, нейролептики, протипаркінсонічні та снодійні засоби. Факторами ризику розвитку ПР з боку нервової системи є похилий вік, приймання високих доз ЛЗ, одночасне приймання кількох нейротоксичних ЛЗ та наявність супутньої патології з боку центральної нервової системи. Серед ПР частіше спостерігаються біль голови, запаморочення, порушення координації рухів і сну, депресія, екстрапірамідні розлади. При застосуванні деяких антибіотиків, наприклад, фторхінолонів, можуть виникати судоми та підвищення внутрішньочерепного тиску, аміноглікозидів – існує ризик розвитку ототоксичності, що проявляються у вигляді шуму у вухах, зниження слуху, запаморочення. Фактором ризику розвитку цих ПР є похилий та дитячий вік, а також приймання інших ото- або вестибулотоксичних ЛЗ. Важкою ПР при застосуванні аміноглікозидів є також нервово-м'язова блокада, що може призводити до повного паралічу дихання. Факторами підвищеного ризику цієї ПР є супутня міастенія або паркінсонізм, одночасне застосування міорелаксантів або порушення функції нирок.

Тривале застосування цитостатиків, антикоагулянтів і тромболітиків може ускладнюватися виникненням геморагічного інсульту. Застосування ГКС може призводити до розвитку гострого психозу. Приймання антиретровірусного ЛЗ ефавірензу часто призводить до порушення сну (частіше безсоння), порушення

концентрації уваги, парестезії, нейропатії. Лікування озельтамівіром пов'язують з ризиком депресії та появи суїцидальних думок ²⁶.

Порушення з боку серцево-судинної системи

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи частіше спостерігаються при застосуванні ЛЗ, що застосовуються для лікування кардіологічних захворювань, і, переважно, виникають на тлі вже наявної серцево-судинної патології. Зокрема, більшість антиаритмічних ЛЗ, блокаторів β -адренорецепторів, верапаміл, серцеві глікозиди викликають розвиток брадикардії; блокатори кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду – тахікардії. Значна частина ЛЗ може подовжувати інтервал QT, що призводить до розвитку важкого порушення ритму – шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*). До таких ліків, зокрема, належать ЛЗ для лікування бронхіальної астми (сальметерол), антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин, левофлоксацин), протигрибкові ЛЗ (кетоконазол, флуконазол), антидепресанти, блокатори H_1 -гістамінових рецепторів (терфенадин, астемізол) та низка інших засобів. Підвищують ризик розвитку «*torsades de pointes*» такі фактори як вік пацієнта старше 65 років, жіноча стать, гіпокаліємія, гіпомагніємія, брадикардія, захворювання серця та нирок ^{26, 83}.

При застосуванні сульфаніламідних засобів, резерпіну, похідних дикумарину може спостерігатися розвиток реактивного перикардиту або міокардиту. Алергічний міокардит може бути наслідком лікування антибіотиками пеніцилінового ряду та метилдопою. Зростання ризику інфаркту міокарда або посилення явищ вже існуючої стенокардії спостерігається при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду ²⁶.

Порушення з боку сечовидільної системи

Однією з поширених ПР ЛЗ з боку сечовидільної системи може бути утворення конкрементів у нирках, що пов'язано з утворенням метаболітів ЛЗ, які погано розчиняються у воді (сульфаніламідні засоби), з утворенням метаболітів ЛЗ, які підвищують концентрацію сполук, що випадають в осад (тріамтерен, 6-меркаптопурин, метоксифлуран) або застосування ЛЗ, які підвищують вміст кальцію в сечі (фуросемід, етакринова кислота, тіазидні діуретики, вітамін D).

Застосування НПЗЗ може призводити до розвитку так званої аналгетичної нефропатії. Механізм розвитку цього ушкодження нирок полягає у зниженні синтезу простагландинів, що мають вазодилатуючий ефект у тканинах нирок. Це призводить до спазму артеріол, які постачають кров до клубочків нирок, зниження кровоплину в клубочках і зменшення утворення сечі. У таких умовах може розвиватися гостре ураження паренхіми нирок.

Використання антибіотиків аміноглікозидного ряду може спровокувати розвиток ниркової недостатності або гострого тубулярного некрозу. Ризик нефротоксичних ПР аміноглікозидів зростає при високодозовій фармакотерапії, наявності інфекційних захворювань, шоку, дегідратації та порушень електролітного балансу ²⁶.

Гематологічні ПР

Побічні ефекти, що супроводжуються змінами у периферичній крові, кровотворних органах та системі згортання крові, є відносно розповсюдженими ПР. Зокрема, в Україні найпоширенішими є тромбоцитопенія, нейтропенія та еозинофілія. Найбільш серйозними побічними гематологічними ефектами вважаються анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія та агранулоцитоз. Виділяють два механізми розвитку медикаментозного агранулоцитозу. При імунотиповому розвитку агранулоцитозу ЛЗ або його метаболіти виступають у ролі антигену, до якого виробляються антитіла, й у результаті імунотипової реакції «антиген-антитіло» пригнічується функція клітин кісткового мозку. При токсичному агранулоцитозі ЛЗ виявляє свій негативний вплив безпосередньо на клітини кісткового мозку. Ризик розвитку агранулоцитозу зростає з віком хворих. У пацієнтів молодого та середнього віку (20-59 років) ризик розвитку агранулоцитозу складає 1,1 випадків на 1 мільйон населення на рік, у пацієнтів старших 60 років цей ризик підвищується до 9,5 випадків на 1 мільйон населення. Найчастіше агранулоцитоз спостерігається при застосуванні тиреостатичних ЛЗ (тіамазол), анальгін (метамізол натрію), НПЗЗ, тиклопідину, антисекреторних засобів, протипухлинних ЛЗ, метотрексату, каптоприлу, цефотаксиму.

При застосуванні хлорамфеніколу (левоміцетин) типовою ПР з боку системи кровотворення є апластична анемія, що зустрічається рідко (1 випадок на 25-40 тисяч хворих) і, переважно, має несприятливий перебіг.

Гемолітична анемія частіше розвивається у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ця ПР може виникати при застосуванні протималарійних ЛЗ, фторхінолонів, налідиксової кислоти, сульфаніламідних засобів, парацетамолу. Побічний ефект у вигляді тромбоцитопенії може виникати або внаслідок алергічної реакції на ЛЗ, або через пригнічення тромбоцитарного паростка у кістковому мозку.

Тромбоцитопенія частіше спостерігається при застосуванні протипухлинних ЛЗ, триметоприму, хлорамфеніколу, ЛЗ золота, фуросеміду, етакринової кислоти, гепарину, хінідину, ацикловіру, рифампіцину ²⁶.

Характеристика ПР окремих груп антибіотиків

Пеніциліни (бензилпеніциліну натрієва сіль (-новокаїнова сіль), ампіцилін, амоксицилін та інші)

Пеніциліни належать до бактерицидних антибіотиків, які навіть у великих дозах малотоксичні для людини. Їх можна використовувати під час вагітності та призначати дітям. Проте, всі існуючі пеніциліни характеризуються високим ризиком розвитку *алергічних реакцій* (набряк Квінке, анафілактичний шок, кропив'янка, висипання на шкірі та слизових оболонках тощо), а також перехресною реакцією підвищеної чутливості.

Гибель мікробних клітин, звільнення великої кількості антигенних субстанцій та ендотоксинів у кров'яному руслі, лімфатичних судинах і в тканинах уражених органів може призвести до розвитку *реакції Яриша-Герксгеймера*. Ця ПР проявляється підвищенням температура тіла до 39-40°C, ознобом, зниженням рівня артеріального тиску, нудотою, блюванням, болем голови, іншими ознаками загального нездужання.

Пролонговані ЛЗ пеніциліну (біцилін) при випадковому внутрішньосудинному введенні можуть викликати *токсичні реакції*, що проявляються страхом смерті, слуховими або зоровими галюцинаціями. При випадковому внутрішньоартеріальному введенні таких ЛЗ можуть виникнути поширені ураження артерій з розвитком *некрозу кінцівки або органу*.

Застосування пеніцилінів (як і будь-яких інших антибіотиків) пов'язане з ризиком розвитку *антибіотикорезистентності та антибіотик-асоційованої діареї*²⁶.

Цефалоспорины (цефазолін, цефуроксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефотаксим, цефепім, цефпіром та інші)

Найчастіше при застосуванні цієї групи ЛЗ виникають алергічні реакції, гематологічні порушення, ураження печінки, нирок, центральної нервової системи, розвиток суперінфекцій.

Алергічні реакції проявляються висипаннями на шкірі, свербіжем, розвитком анафілактичного шоку, імуноцитопеніями тощо.

Цефалоспорины можуть викликати *геморагії* через пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Деякі ЛЗ цієї групи подібно до антикоагулянтів непрямої дії, пригнічують активність печінкової епоксидредуктази в циклі вітаміну К, внаслідок чого знижується концентрація II, VII, IX, X факторів зсідання крові, які синтезуються за участю даного ферменту.

Порушення мікрофлори кишківника, антибіотик-асоційована діарея та суперінфекція, частіше розвиваються при застосуванні ЛЗ перорально.

Суперінфекція зазвичай пов'язана з грибками *Candida*, ентерококами, синьогнійною паличкою. Для лікування цього патологічного стану використовуються ванкоміцин або метронідазол.

Для цефалоспоринів, особливо I-го покоління, які виводяться з організму шляхом екскреції нирковими канальцями, характерний негативний вплив на функцію нирок. У цьому випадку *нефротоксичність* пов'язана зі здатністю ЛЗ накопичуватися в клітинах епітелію ниркових канальців і пригнічувати у них мітохондріальне дихання. Результатом негативного впливу цефалоспоринів на нирки може бути розвиток інтерстиційного нефриту, гострого канальцевого некрозу та гострої ниркової недостатності, яка розвивається у 10% випадків нефротоксичного впливу й, зазвичай, закінчується летально.

Гепатотоксичність цефалоспоринів проявляється у вигляді підвищення активності печінкових ферментів (амінотрансфераз, лужної фосфатази, печінкової фракції лактатдегідрогенази) у сироватці крові, що найчастіше спостерігається на фоні лікування цефоперазоном, цефтріаксоном, цефтазидимом. Зрідка спостерігається безжовтяничний гепатит і внутрішньопечінковий холестаз.

При застосуванні цефалоспоринів перорально (особливо цефалексину) можуть виникати *нейротоксичні* ускладнення – біль голови, запаморочення, зворотні токсичні психози. Високі дози цефалоспоринів пов'язані з підвищеним ризиком енцефалопатії, що виникає через 12-72 години від початку лікування. При цьому спостерігаються ністагм, порушення поведінки, галюцинації, гіперрефлексія, міоклонічні, фокальні, генералізовані судоми, кома ²⁶.

Аміноглікозиди (I покоління: стрептоміцин, неоміцин, канаміцин; II покоління: гентаміцин, тобраміцин; III покоління: амікацин)

Слід пам'ятати, що тривалість лікування аміноглікозидами не повинна перевищувати 7-10 днів, навіть при зміні одного аміноглікозиду на інший.

Аміноглікозиди можуть провокувати доволі серйозні ПР. Насамперед, для них характерна висока *ото- та нефротоксичність*. Ототоксична дія аміноглікозидів за даними різних авторів зустрічається у 10-25% випадках. Останніми роками в Україні почастішали випадки реєстрації ототоксичної дії аміноглікозидів у дітей раннього віку, першими проявами якої часто бувають вестибулярні розлади: запаморочення, зміна ходи. Найбільшу токсичність на кохлеарний апарат проявляють канаміцин та амікацин. Фактори, які підвищують ризик розвитку ототоксичних ПР:

- застосування аміноглікозидів у високих дозах;
- наявність у хворого отиту, менінгіту, черепно-мозкових травм, у тому числі – пологової, пре-, інтра- та постнатальної гіпоксії;

- перевищення допустимої тривалості застосування. Відносно безпечним вважається застосування аміноглікозидів впродовж 7-10 днів. При тривалому призначенні (понад 2-3 тижні) ризик токсичних ефектів істотно зростає (зокрема, термін безперервного призначення аміноглікозидів при бактерійному ендокардиті може складати від 28 до 42 діб).
- Фактори, які підвищують ризик розвитку *нефротоксичних* ПР антибіотиків аміноглікозидів:
 - попереднє або одночасне застосування інших аміноглікозидів;
 - попереднє або одночасне застосування з діуретиками (петлевими, тіазидними);
 - дегідратація;
 - похилий і старечий вік пацієнтів.

При лікуванні аміноглікозидами може спостерігатися низка *нейротоксичних* ПР: енцефалопатія, парестезії, біль голови, загальна слабкість, нервово-м'язова блокада ²⁶.

Тетрацикліни (тетрациклін, доксициклін, метациклін, тайгециклін)

Більшість ПР тетрациклінів мають токсичне походження і залежать від концентрації антибіотика у тканинах зубів, кісток, печінці, нирках. У високих дозах ЛЗ цієї групи можуть спричинити токсичне ураження печінки з розвитком жирової дистрофії.

Вторинні ПР ЛЗ цієї групи обумовлені порушенням *балансу нормальної флори в організмі пацієнта*. Цей же механізм визначає розвиток кандидомікозу. Значно рідше спостерігається розвиток грибкового сепсису ²⁶.

Через вплив на ріст зубів і *гіпоплазію емалі* (рис. 2.4) з наступним розвитком карієсу, препарати цієї групи не рекомендують застосовувати дітям до 8 років, а також жінкам у період вагітності ^{26, 133}.



Рис. 2.4 Гіпоплазія емалі ¹³³, wiley.com

Тетрацикліни можуть провокувати розвиток *фотосенсибілізації*, а також типових шкірних алергічних реакцій.

Алергічні реакції при лікуванні тетрациклінами зустрічаються вдвічі рідше, ніж при застосуванні пеніцилінів чи цефалоспоринів, тому їх використовують для лікування хворих із обтяженим алергологічним анамнезом на β -лактамні антибіотики ²⁶.

Макроліди (еритроміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, спіраміцин, мідекаміцин)

При застосуванні макролідів характерний розвиток *диспепсичних явищ* у вигляді нудоти, відчуття важкості в епігастральній ділянці, блювання, діареї. Розвиток цих ПР пов'язаний зі стимуляцією макролідами моторики ШКТ через активацію мотиліну.

Іноді можуть виникати *алергічні реакції*, що проявляються кропив'янкою, свербіжем чи іншими висипаннями ²⁶.

Хлорамфеніколи (левоміцетин)

Левоміцетин проявляє *гематотоксичну* дію (викликає ретикулоцитопенію, гранулоцитопенію, іноді зменшення числа еритроцитів). У важких випадках можливий розвиток *апластичної анемії*. Важкі ускладнення з боку кровотворної системи частіше пов'язані з застосуванням великих доз левоміцетину. Найбільш чутливі до препарату діти раннього віку.

Великі дози можуть викликати *нейротоксичні реакції*, зокрема психомоторні розлади, сплутаність свідомості, зорові і слухові галюцинації, зниження гостроти слуху та зору. Застосування левоміцетину може призвести до порушення *нормального біоценозу мікрофлори кишківника*, *антибіотик-асоційованої діареї*, *вторинної грибової інфекції*, *диспептичних явищ* (нудота, блювання, рідкий стілець), подразнення слизових оболонок рота, зіву, тощо.

При застосуванні левоміцетину у вигляді очних крапель і мазей можливі *місцеві алергічні реакції* ²⁶.

Фторхінолони (офлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, геміфлоксацин, гатифлоксацин та інші)

При застосуванні фторхінолонів можливий розвиток низки небажаних наслідків лікування. Найпоширеніші ПР стосуються *центральної нервової системи* (біль голови, запаморочення, збудження та розлади сну) та *ШКТ* (нудота, блювання та діарея). Імовірність ПР зростає зі збільшенням дози препарату або тривалості лікування.

Досить серйозними ускладненнями є *тендиніт і розрив сухожиль* (найчастіше руки, ахіллового сухожилля), ризик яких зростає при супутньому застосуванні ГКС, а також у похилому віці.

Алергічні реакції (висипання, кропив'янка, свербіж та ангіоневротичний набряк) і *фотосенсибілізація* можуть виникати під час або після лікування. Сенсомоторна аксональна *нейропатія* після приймання фторхінолонів проявляється парестезіями та м'язовою слабкістю. Іноді можуть спостерігатися *судоми*.

Застосування фторхінолонів характеризується достатньо високим ризиком розвитку *тахікардії типу "пірует"*, що може прогресувати до фібриляції шлуночків та закінчуватися смертю. Оскільки ступінь подовження інтервалу QT залежить від дози ЛЗ, то не слід перевищувати рекомендовану дозу антибіотика та швидкість його введення, особливо у пацієнтів із порушенням функцій нирок.

Гепатотоксичність фторхінолонів може проявлятися, зокрема, розвитком блискавичної печінкової недостатності з летальним вислідом. Також антибіотики цієї групи можуть призводити до клінічно значимих *змін глікемії*, особливо у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом на тлі приймання пероральних гіпоглікемічних ЛЗ²⁶.

Лінкозаміди/лінкоміцини (лінкоміцин, клндаміцин)

При тривалому застосуванні антибіотиків цієї групи необхідний систематичний контроль функції печінки і нирок через їх *нефро-* та *гепатотоксичні* ефекти, що проявляються у вигляді транзиторного підвищення рівня печінкових трансаміназ і білірубіну, появи свербіжу, виникнення механічної жовтяниці, печінкової коми.

Особливо небезпечними є порушення функцій кровотворення (*гематотоксичність*) при вживанні лінкозамідів у великих дозах. Це може проявлятися у вигляді лейкопенії та скорочення кількості тромбоцитів, що призводить до профузних кровотеч і зниження функції імунітету. Після відміни ЛЗ ці показники картини периферійної крові поступово нормалізуються.

Також пацієнти можуть скаржитися на *диспепсичні розлади, глосит, стоматит*. При тривалому застосуванні у високих дозах можливий розвиток *псевдомембранозного коліту*. При довенному введенні виникають місцеві реакції, зокрема флебіт. При швидкому довенному введенні можливе зниження артеріального тиску, запаморочення, загальна слабкість, зниження тонуусу скелетної мускулатури²⁶.

Глікопептидні антибіотики (ванкоміцин, тейкопланін)

При застосуванні глікопептидних антибіотиків існує ризик *отоксичності, нефротоксичності*. При швидкому довенному введенні цих антибіотиків розвивається масивне вивільнення гістаміну з опасистих клітин, що клінічно буде проявлятися «*синдромом червоної людини*» (рис. 2.5) зі свербіжем,

почервонінням шкіри обличчя та верхньої частини тулуба, ангіоневротичним набряком, бронхоспазмом, гіпотензією, тахікардією.



Рис. 2.5 Синдром «червоної» людини ¹²¹, [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

Також при лікуванні глікопептидами можливий розвиток *алергічних реакцій, гематотоксичності, диспепсичні розлади* ^{26, 121}.

Карбапенеми (азтреонам)

Застосування карбапенемів пов'язують із низкою ПР, зокрема з боку *ШКТ* (біль, дискомфорт у животі, нудота, блювання, діарея), *гепатотоксичністю* (жовтяниця, гепатит), *нейротоксичністю* (біль голови, запаморочення, сплутаність свідомості, безсоння). Іноді розвиваються *алергічні реакції*, зокрема висипання, кропив'янка, анафілактичний шок. До місцевих реакцій належать *флебіт*, біль і подразнення у місці ін'єкції ²⁶.

2.4. Принципи оцінки співвідношення користь/ризик

Сьогодні основним вектором розвитку фармаконагляду в більшості країн світу є перехід від реактивного (виявлення випадку ПР – реагування на цей випадок) до проактивного менеджменту (планування і попередження випадку ПР). Проактивний менеджмент дозволяє керувати ризиками, пов'язаними з ліками, як серед населення, так і серед фармацевтичних компаній та регуляторних органів ³⁸.

Відповідно до вимог ВООЗ, найважливішими критеріями, які дозволяють оцінити співвідношення користь/ризик сучасних ЛЗ є ефективність, безпека, доступність і прийнятність для пацієнта ⁶.

Оцінка користі ЛЗ. Користь від застосування ЛЗ складається з кількох параметрів:

- 1) ступінь/рівень користі, що характеризується, наприклад, видужанням і/або зниженням важкості перебігу хвороби, зменшенням вираженості симптомів захворювання при застосуванні ЛЗ тощо;
- 2) частота отримання позитивного ефекту ЛЗ (зокрема, терапевтичного).

Користь при медичному застосуванні ЛЗ слід, за можливості, визначати в кількісних одиницях за допомогою методу, який також прийнятний і для розрахунку ризиків ^{4, 110} (рис. 2.6).



Рис. 2.6 Принцип оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ
(адаптовано авторами ¹¹⁰, meddeviceonline.com)

Оцінка ризику ЛЗ – це поетапний процес, який включає ідентифікацію та опис характеристик усіх факторів, що можуть призвести до небажаних наслідків застосування ЛЗ у пацієнта. При цьому враховується серйозність ризику та частота виникнення небажаних наслідків ^{4, 110}.

Спектр значень співвідношення користь/ризик наведено на рисунку 2.7 ⁷⁵.



Рис. 2.7 Спектр співвідношення користь/ризик
(адаптовано авторами ⁷⁵, cioms.ch)

До основних груп ризику щодо розвитку ПР ЛЗ належать такі категорії населення:

- діти раннього віку (особливо недоношені та новонароджені), особи похилого та старечого віку, вагітні;
- хворі з ураженням органів біотрансформації та екскреції ЛЗ або їх активних метаболітів;
- пацієнти з обтяженим анамнезом (алергологічним тощо);
- хворі, які тривалий період отримують фармакотерапію;
- пацієнти, які приймають водночас більше 4 ЛЗ (розвиток фармакокінетичних і фармакодинамічних процесів стає непередбаченим);
- хворі, які отримують ЛЗ, що викликають однакові ПР ⁶.

Оцінку співвідношення користь/ризик проводять **окремо за кожним показанням ЛЗ** і періодично переглядають, оскільки профіль безпеки ЛЗ є **динамічним показником**. Лише у післяреєстраційному періоді при широкому застосуванні ліків стає зрозуміло, при яких показаннях користь переважає над ризиками, а при яких ризики над користю. Наприклад, при гострому больовому синдромі користь від застосування анальгін (метамізол натрію) переважає над ризиками за умови застосування цього ЛЗ не довше 3 днів у добовій дозі не вище 1000 мг. Разом із тим, для лікування хронічних захворювань опорно-рухового апарату застосування анальгін є недоцільним, оскільки тривале безперервне його використання може призвести до розвитку аплазії кісткового мозку ⁵³.

Принципи оцінки співвідношення користь/ризик НПЗЗ

До переліку ЛЗ, які найчастіше використовуються у медичній практиці, належать НПЗЗ. Щороку їх приймає понад 30 млн. людей в усьому світі для лікування запальних процесів, підвищеної температури, больового синдрому різного генезу тощо. У той же час, НПЗЗ пов'язані з низкою несприятливих побічних ефектів, передусім із боку ШКТ, які охоплюють гастрит, гастропатію, виразки, перфорації, а також ентеропатію. Доведено, що найнижчий ризик розвитку НПЗЗ-асоційованих уражень ШКТ спостерігається при застосуванні ацеклофенаку, целекоксибу й ібупрофену, найвищий – при використанні піроксикаму, кеторолаку й азапропазону. Інші НПЗЗ, зокрема рофекоксиб, мелоксикам, німесулід, кетопрофен, теносикам, напроксен та індометацин характеризуються середнім рівнем ризику. Також встановлено, що ймовірність розвитку НПЗЗ-індукованих гастропатій збільшується з віком, у пацієнтів із супутніми захворюваннями (наприклад, виразковою хворобою шлунка чи 12-палої кишки, стриктурами стравоходу), інфікуванням *Helicobacter pylori* тощо ^{6, 20}.

Таким чином, при оцінці співвідношення користь/ризик НПЗЗ необхідно керуватися наступними принципами:

- якщо очікуваний позитивний фармакотерапевтичний ефект пов'язується з анальгетичною дією НПЗЗ, доцільно розглянути можливість призначення альтернативних ЛЗ (наприклад, парацетамолу);
- слід звернути особливу увагу на вірогідність ускладнень з боку ШКТ;
- за наявності факторів, які збільшують ризик розвитку НПЗЗ-асоційованих гастропатій (наприклад, вік, виразкова хвороба шлунка) перевагу слід надавати засобам із мінімальною негативною дією на слизову оболонку ШКТ (наприклад, ацеклофенак, целекоксиб);
- необхідно виявляти інші фактори ризику ПР та враховувати можливість взаємодії ліків;
- слід обов'язково упевнитись, що пацієнт поінформований стосовно потенційних ПР препарату, який йому призначений та щодо їх можливих наслідків;
- суттєву роль відіграє клінічний («чорні» випорожнення, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, набряки, утруднене дихання) та лабораторний моніторинг ПР (дослідження загального аналізу крові, креатиніну, активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, обстеження на наявність *Helicobacter pylori*, гастроскопія) ⁶.

Методи оцінки співвідношення користь/ризик

Існує багато підходів оцінки співвідношення користь/ризик (<https://protectbenefitrisk.eu/methods.html>) (рис. 2.8) ¹¹⁹. Основною метою їх використання є покращення взаємодії між виконавцями і зацікавленими сторонами, а також підвищення прозорості прийняття рішень щодо ЛЗ. Провідна роль у дослідженні методик оцінки співвідношення користь/ризик належить Європейському Консорціуму з фармакоепідеміологічних досліджень наслідків лікування ([*Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium, PROTECT*](#)) ^{113, 119}.

Методи для оцінки співвідношення користь/ризик	
Описові моделі	Кількісні моделі
PrOACT-URL ***	MCDA ***
BRAT ***	SMAA ***
ASF	Decision Tree
CMR-CASS	MDP
COBRA	BLRA
FDA BRF	NCB
SABRE	SBRAM
UMBRA	CUI
	DI

Рис. 2.8 Перелік ключових методів розрахунку співвідношення користь/ризик (адаптовано авторами ¹¹⁹, protectbenefitrisk.eu)

Для визначення співвідношення користь/ризик використовують **кількісні та описові методики**, кожна з яких має свої особливості, переваги, недоліки та обмеження ^{113, 119}.

Кількісні моделі вимагають наявності глибинних даних про застосування оцінюваного ЛЗ і компаратора (плацебо чи іншого ЛЗ) і використовуються переважно в нестандартних ситуаціях (зокрема, коли існує значна користь і один дуже важливий ризик) ¹¹⁹.

➤ **Мультикритеріальний аналіз рішень (Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA)** – найпоширеніший кількісний підхід оцінки співвідношення користь/ризик, який здійснюється у 2 етапи: 1) оцінювання та 2) зважування. Оцінювання – це процес встановлення числових значень певних критеріїв. Зважування забезпечує визначення відмінності між критеріями шляхом призначення їм вагових коефіцієнтів і надання певної значимості. За результатами проведеного MCDA аналізу порівняно співвідношення користь/ризик низки ЛЗ (табл. 2.5) ^{106, 113, 119, 120}.

Таблиця 2.5 Результати проведення MCDA аналізу (адаптовано авторами ¹¹³, ncbi.nlm.nih.gov)

Показання	ЛЗ	Результат
Неклапанна фібриляція передсердь	Пероральні антикоагулянти: • дабігатран • ривароксабан • апіксабан • варфарин	Дабігатран, ривароксабан, апіксабан мають вищі показники ефективності, ніж варфарин; співвідношення користь/ризик у порядку спадання: дабігатран, ривароксабан, апіксабан, варфарин. Для пацієнтів із вищим ризиком інсульту апіксабан має найвищий показник співвідношення користь/ризик. Дабігатран має найвищу ефективність для первинної та вторинної профілактики інсульту.
Еректильна дисфункція	Пероральні інгібітори цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5: • варденафіл • тадалафіл • силденафіл	Співвідношення користь/ризик у порядку спадання: варденафіл, тадалафіл, силденафіл.
Знеболення	НПЗЗ та анальгетики-антипіретики: • напроксен • ібупрофен • диклофенак • парацетамол • ацетилсаліцилова кислота (500 мг)	Співвідношення користь/ризик у порядку спадання: напроксен, ібупрофен, диклофенак, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота.

➤ **Модель TURBO (Transparent Uniform Risk/Benefit Overview)** є кількісним та графічним підходом до аналізу користі та ризику ЛЗ. За допомогою цього методу розраховують користь і ризики ЛЗ за певним показанням, обидва фактори згодом відображаються на діаграмі TURBO. Коефіцієнт ризику «R» визначається як сума 2-х ризиків: основного та додаткового, коефіцієнт користі «B» – як сума основної та додаткової користі. Коефіцієнти «R» і «B» розміщуються на діаграмі TURBO. Згодом визначається показник «Т», за яким оцінюють співвідношення користь/ризик (рис. 2.9) ^{75, 113, 119}.

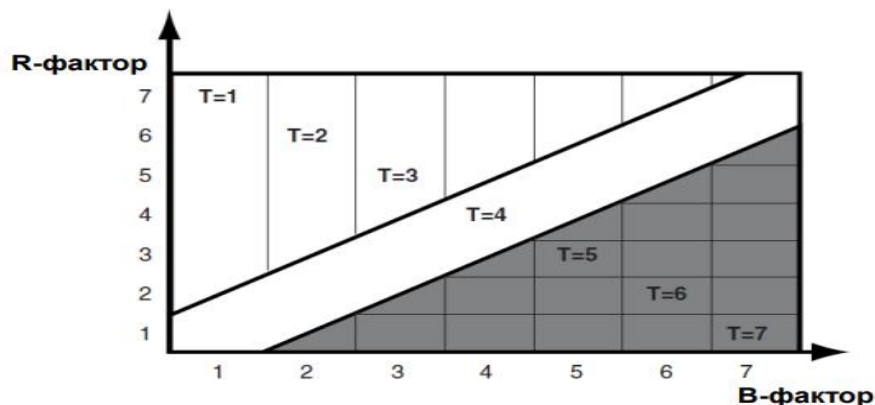


Рис. 2.9 TURBO діаграма (адаптовано авторами ⁷⁵, cioms.ch)

Описові підходи оптимальні для оцінки співвідношення користь/ризик ліків із добре вивченим застосуванням. Прикладом таких моделей є PrOACT-URL, BRAT, FDA BRF, тощо. Кожна з них надає поетапні інструкції для оцінки співвідношення користь/ризик ^{4, 113, 119}.

➤ **PrOACT-URL (*problem, objectives, alternatives, consequences, trade-off, uncertainty, risk tolerance, and linked decisions*)** – восьмиетапний процес оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ. Суть цього методу полягає у визначенні контексту застосування оцінюваного ЛЗ (захворювання чи патологічний стан, що підлягає лікуванню, незадоволена медична потреба, популяція тощо), визначенні ключових показників сприятливих і несприятливих ефектів, порівнянні цих показників із такими в компаратора, оцінці співвідношення ключових сприятливих і несприятливих ефектів та оцінці того, як існуючі обмеження щодо сприятливих і несприятливих ефектів впливають на співвідношення користь/ризик оцінюваного ЛЗ ^{113, 119}.

➤ **Модель BRAT (*Benefit–risk Action Team*)** – шестиетапний процес оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ, який включає етап збору інформації та її оцінки щодо ЛЗ, груп пацієнтів, які планують приймати ЛЗ, медичних технологій, що застосовуються для порівняльної оцінки, часових інтервалів, а також думки зацікавлених сторін ^{113, 119}.

➤ **«Принцип трійок» (*Principle Of threes*)**. Цією методикою передбачена оцінка 3-х елементів: 1) захворювання, 2) ефективності застосування ЛЗ, і 3) найсерйознішої ПР ЛЗ за трьома показниками: 1) серйозністю, 2) тривалістю та 3) частотою. Кожному елементу присвоюється значення за шкалою від 0 до 3-х, згодом розраховується загальна кількість балів, що враховується при прийнятті клінічного рішення ^{75, 113, 119}.

Провідна роль в оптимізації профілю безпеки ЛЗ належить **заявнику/власнику реєстраційного посвідчення**, який зобов'язаний намагатися досягти якомога більшого співвідношення користь/ризик для окремого ЛЗ і гарантувати, що шкідливі наслідки при медичному застосуванні ЛЗ не перевищують користь від його призначення в групі населення, яка використовує цей препарат ^{6, 53}.

Періодична оцінка користі/ризиків надається у Регулярно оновлюваних звітах із безпеки ЛЗ, дозволених до медичного застосування ([*Periodic safety update report, PSUR*](#)) та здійснюється на основі всіх наявних на момент його складання даних щодо профілю безпеки ЛЗ (експозиція, поточні клінічні та післяреєстраційні дослідження, сигнали: виявлені, перевірені, оцінені, ідентифіковані/потенційні ризики, ефективність заходів із мінімізації ризиків) ⁴.

При **зміні співвідношення користь/ризик** заявник/власник реєстраційного посвідчення мають добровільно або за вказівкою компетентних регулюючих органів здійснити (відповідно до законодавства) наступні заходи:

- розробити та впровадити заходи з вивчення ризиків та їх мінімізації у форматі плану управління ризиками (ПУР);
- внести відповідні зміни в реєстраційне посвідчення;
- внести зміни в інструкцію для медичного застосування ЛЗ та листок-вкладку для пацієнта, які відповідають умовам дозволу на видання реєстраційного посвідчення;
- внести зміни в рекламні матеріали;
- безпосередньо надати медичним працівникам важливу інформацію щодо безпеки (зокрема, шляхом надсилання інформаційних листів і/або публікацій в бюлетенях) ^{6, 53}.

У певних випадках, коли співвідношення **користь/ризик стає неприйнятним** або ризики стають некерованими, можливе впровадження екстрених регуляторних рішень, наприклад, відкликання ЛЗ із ринку, тимчасова або повна заборона його застосування. Виявлені ризики можуть стосуватися лише окремих підгруп цільової популяції (діти, вагітні, хворі літнього віку, пацієнти з нирковою недостатністю, тощо). Зокрема, талідомід сьогодні зареєстрований у багатьох країнах світу (у тому числі й Україні під торговою назвою «Мірин») як імуносупресант і застосовується для лікування множинної мієломи. Проте, він протипоказаний до застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують або не здатні вживати адекватні протизаплідні засоби ^{6, 13}.

Співвідношення користь/ризик на до- та післяреєстраційному етапах можна покращити за рахунок:

- підвищення користі або зниження ризику шляхом зведення до мінімуму факторів ризику;
- зниження дози ЛЗ;
- проведення випробувань до початку лікування з метою ідентифікації пацієнтів, яких можна віднести до групи ризику;
- контролю під час лікування для більш раннього виявлення небезпечних факторів, які є зворотними ⁶.

РОЗДІЛ 3

МЕНЕДЖМЕНТ ПОВІДОМЛЕНЬ, СИГНАЛІВ, РИЗИКІВ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ПОМИЛОК У ФАРМАКОНАГЛЯДІ

3.1. Повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою. Система спонтанних повідомлень

Повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою ЛЗ, формуються як на етапі дореєстраційних клінічних випробувань ЛЗ (І, ІІ, ІІІ фази клінічних досліджень), так і після його реєстрації та надходження на фармацевтичний ринок.

Повідомлення з безпеки, що надходять у післяреєстраційному періоді поділяють на 2 категорії: (1) повідомлення, що надходять без запиту та (2) повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (рис. 3.1) ^{56, 109}.

Основним джерелом інформації щодо безпеки ЛЗ є **повідомлення, які надходять без запиту (*unsolicited reports*)**. До них, зокрема, належать:

1) Спонтанні повідомлення;

2) Повідомлення про ПР, опубліковані в медичній літературі. Наукова та медична література – важливе джерело інформації для моніторингу безпеки ЛЗ. Тому заявники/власники реєстраційних посвідчень зобов'язані систематично (*не рідше 1-го разу на тиждень*) переглядати літературні джерела, зокрема довідникові бази даних (наприклад, [Medline](#), [Excerpta Medica](#), [Embase](#)) щодо нової інформації, дотичної до безпеки ЛЗ. Окрім того, заявники/власники реєстраційних посвідчень повинні проводити моніторинг наукових і медичних публікацій у місцевих медичних журналах, збірниках тез наукових доповідей, проектах рукописів, та надавати отриману інформацію до департаменту з безпеки компанії.

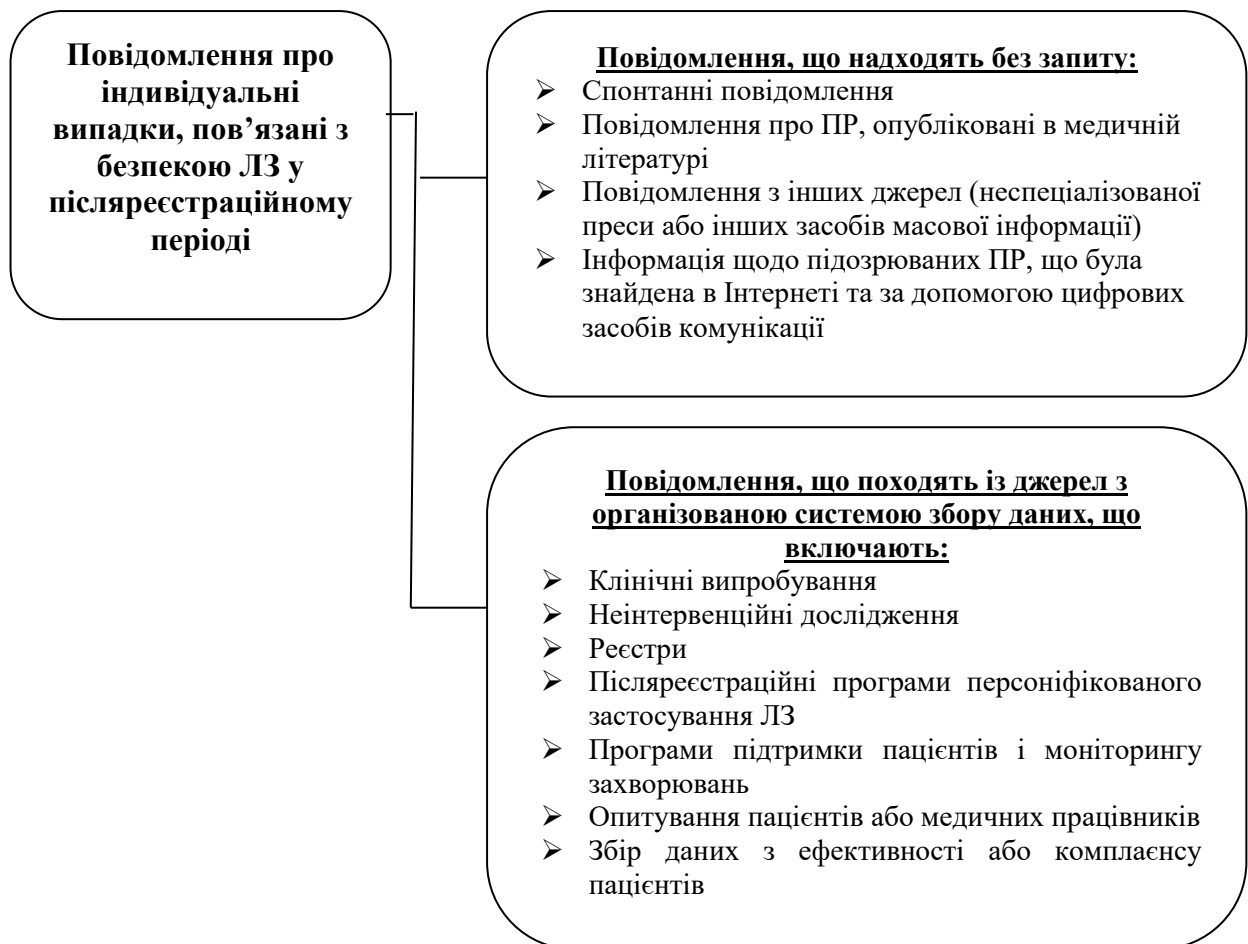


Рис 3.1 Класифікація повідомлень про індивідуальні випадки, які пов'язані з безпекою ЛЗ (авторська розробка за джерелом ⁵⁶, dec.gov.ua)

3) Повідомлення з інших джерел. Якщо заявнику/власнику реєстраційних посвідчень стає відомо про повідомлення про підозрювані ПР з немедичних джерел, наприклад, із неспеціалізованої преси або інших засобів масової інформації, його слід розглядати як спонтанне повідомлення. Необхідно докласти усіх зусиль для подальшого спостереження даного випадку з метою збору достатньої кількості інформації, яка забезпечить валідність повідомлення.

4) Інформація щодо підозрюваних ПР, знайдена в Інтернеті та за допомогою цифрових засобів комунікації. Заявники (власники реєстраційних посвідчень) повинні регулярно проводити моніторинг Інтернету чи цифрових засобів комунікації, що перебувають під їх управлінням або відповідальністю, на предмет існування потенційних повідомлень про випадки виникнення підозрюваних ПР. До цифрових засобів комунікації належать: веб-сайти, веб-сторінки, блоги, відеоблоги, соціальні мережі, інтернет-форуми, чати, медичні портали ^{56, 108}.

Повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою, повинні надаватись у вигляді *структурованих даних в електронному або паперовому форматі*. Відповідно до вітчизняного законодавства, що регулює функціонування системи фармаконагляду, про випадки виникнення ПР та/або відсутності ефективності ЛЗ повинні повідомляти:

- медичні працівники (лікарі, медичні сестри, фельдшери, акушери);
- фармацевтичні працівники;
- пацієнти, їх представники та організації, що захищають права пацієнтів;
- заявники (власники реєстраційних посвідчень)^{44, 56}.

Система спонтанних повідомлень у фармаконагляді

Серед методів збору інформації, що використовуються при здійсненні фармаконагляду, переважає *пасивний фармаконагляд, або метод збору спонтанних повідомлень про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ від медичної спільноти, пацієнтів чи їх представників, які слугують першоджерелом інформації про підозрювану ПР (рис.3.2)*^{50, 144}.

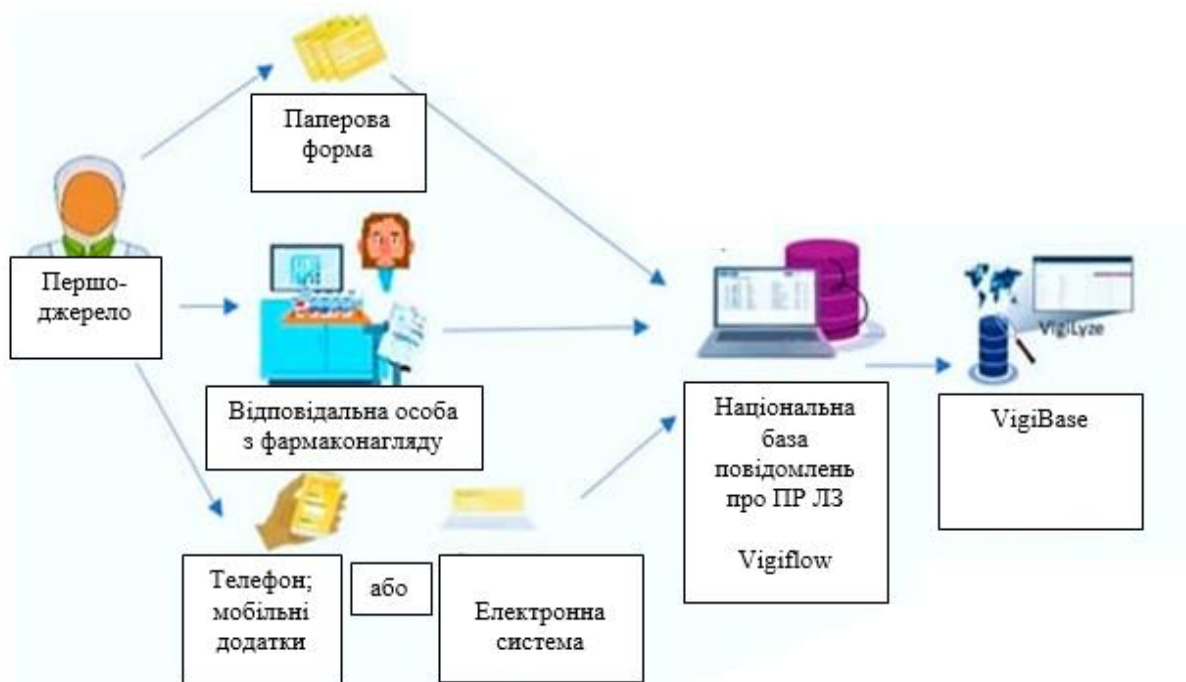


Рис. 3.2 Схема «руху» спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ/відсутність ефективності ЛЗ від першоджерела (повідомника) до VigiBase (адаптовано авторами¹⁴⁴, [ncbi.nlm.nih](https://ncbi.nlm.nih.gov))

Це достатньо дієвий та розповсюджений метод збору інформації, що є простим у виконанні, не потребує залучення значних фінансових коштів, дозволяє охопити усі верстви населення та отримати інформацію стосовно безпеки всіх ЛЗ, що перебувають на фармацевтичному ринку країни тощо. Однак, метод спонтанних повідомлень має низку недоліків, зокрема:

- низький показник реєстрації ПР (зокрема, через: побоювання лікарів, що причиною виникнення ПР ЛЗ стала медична помилка; страх адміністративних стягнень та перевірок; брак часу; дещо формальне ставлення до процесу здійснення нагляду за безпекою ЛЗ тощо);
- неможливість виявлення усього спектру ПР ЛЗ через низький рівень надходження повідомлень;
- складність визначення частоти конкретної ПР, оскільки для цього потрібен тривалий час та інформація щодо кількості пацієнтів, які застосовували даний ЛЗ;
- узагальнюючий характер отриманих результатів ⁴.

За даними ВООЗ, система фармаконагляду вважається дієвою, якщо в країні надходить не менше 200 карт-повідомлень про ПР ЛЗ на 1 мільйон населення. В Україні у 2020 році отримано 423 карти-повідомлення про ПР та/або відсутність ефективності на 1 мільйон населення. Оптимальним є надходження 500 повідомлень про ПР ЛЗ на цю ж кількість жителів. Прикладом може бути Швейцарія, у якій протягом року надходить не менше 500 повідомлень про ПР ЛЗ ⁵⁰.

Систему спонтанних повідомлень вперше запроваджено у Великій Британії. У 1964 році професор *Bill Inman* розробив **схему Жовтої карти (Yellow card scheme)**, яка призначалася для моніторингу безпеки ЛЗ. Сьогодні Жовту карту використовують для рапортування випадків виникнення побічних ефектів при застосуванні ЛЗ, вакцин, електронних сигарет, медичних пристроїв. Жовті карти заповнюються в електронному вигляді (рис. 3.3), через електронний додаток, у паперовому вигляді та у телефонному режимі ^{82, 150}.

Рис. 3.3 Веб-сайт для заповнення Жовтої карти ¹⁵⁰, [mhra.gov.uk](https://yellowcard.mhra.gov.uk)

Із 1993 року у США функціонує система рапортування [MedWatch](#) (рис.3.4), що передбачає заповнення друкованої чи онлайн-форми «[MedWatch form 3500](#)», а згодом – бази даних [FAERS \(FDA Adverse Event Reporting System\)](#) ¹¹⁸.



Рис. 3.4 Система рапортування *MedWatch* у США ¹¹⁸, [fda.gov](#)

Сучасні підходи щодо нагляду за безпекою ліків в Україні передбачають збір інформації про всі ЛЗ, включаючи медичні імунобіологічні ЛЗ. Інформація щодо виникнення ПР ЛЗ чи відсутності ефективності ЛЗ подається у паперовому або електронному форматі шляхом заповнення **карти-повідомлення про ПР ЛЗ та/або відсутність ефективності ЛЗ (Додаток 1)** ⁴⁴. Основним джерелом інформації про ПР ЛЗ чи відсутність ефективності ЛЗ в Україні є лікарі, які заповнюють карту-повідомлення ([форма 137/о](#)) та надсилають її до ДЕЦ МОЗ України (рис. 3.5) ⁵⁸.



Рис. 3.5 Алгоритм надходження інформації про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ в Україні від лікарів ⁵⁸, [dec.gov.ua](#)

Копія карти-повідомлення подається відповідальній особі з питань фармаконагляду закладу охорони здоров'я для формування звіту за формою № 69. Слід зазначити, що особа, яка повідомляє про виникнення ПР ЛЗ або відсутність ефективності ЛЗ не несе адміністративної відповідальності за виникнення небажаних наслідків застосування ЛЗ ⁴⁴.

У 2022 році в Україні Наказом МОЗ №7 затверджено Протокол фармацевта, який визначає алгоритм дій фармацевтичного працівника при зверненні в аптеку пацієнта та/або його представника з інформацією про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ (рис. 3.6) ⁴⁶. Відповідно до цього документа, при відпуску ЛЗ із аптеки фармацевтичний працівник повинен:

- надавати належну інформацію пацієнту/представнику пацієнта щодо потенційно несприятливих наслідків застосування ЛЗ;
- роз'яснювати, що потенційно несприятливі наслідки застосування ЛЗ можуть виникнути через: порушення правил транспортування та зберігання ЛЗ; властивості ЛЗ; особливості організму пацієнта; вплив зовнішніх факторів, тощо;
- інформувати населення про важливість і необхідність повідомляти про виникнення ПР та/або відсутність ефективності при застосуванні ЛЗ лікаря або фармацевта з подальшим надсиланням такої інформації до ДЕЦ;
- надавати консультаційну допомогу відвідувачам аптеки при заповненні ними карти-повідомлення про ПР ЛЗ та/або відсутність ефективності ЛЗ;
- інформувати, що при відмові пацієнта або його представника заповнити карту-повідомлення, фармацевт самостійно заповнює і надсилає цей документ до ДЕЦ на основі інформації, наданої пацієнтом або його представником ⁴⁶.

Інтерактивна (електронна) форма карти-повідомлення знаходиться на веб-сайті Автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ) за посиланням <https://aisf.dec.gov.ua> (рис. 3.7) ^{1, 2}. Як електронна, так і паперова карта-повідомлення про ПР ЛЗ подається до ДЕЦ у такі строки:

- у випадку несерйозної ПР при застосуванні ЛЗ – протягом **90 днів**;
- у випадку розвитку серйозної ПР при застосуванні ЛЗ – впродовж **15 днів**;
- у випадку відсутності ефективності при застосуванні ЛЗ – до **48 годин**;
- у випадку ПР ЛЗ, вакцини, туберкуліну, та/або відсутності ефективності ЛЗ, та/або несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, що призвела до смерті пацієнта – впродовж **48 годин** ⁴⁴.

Якщо зазначені строки припадають на вихідний або святковий день, інформація надається у перший після нього робочий день ⁴⁴.

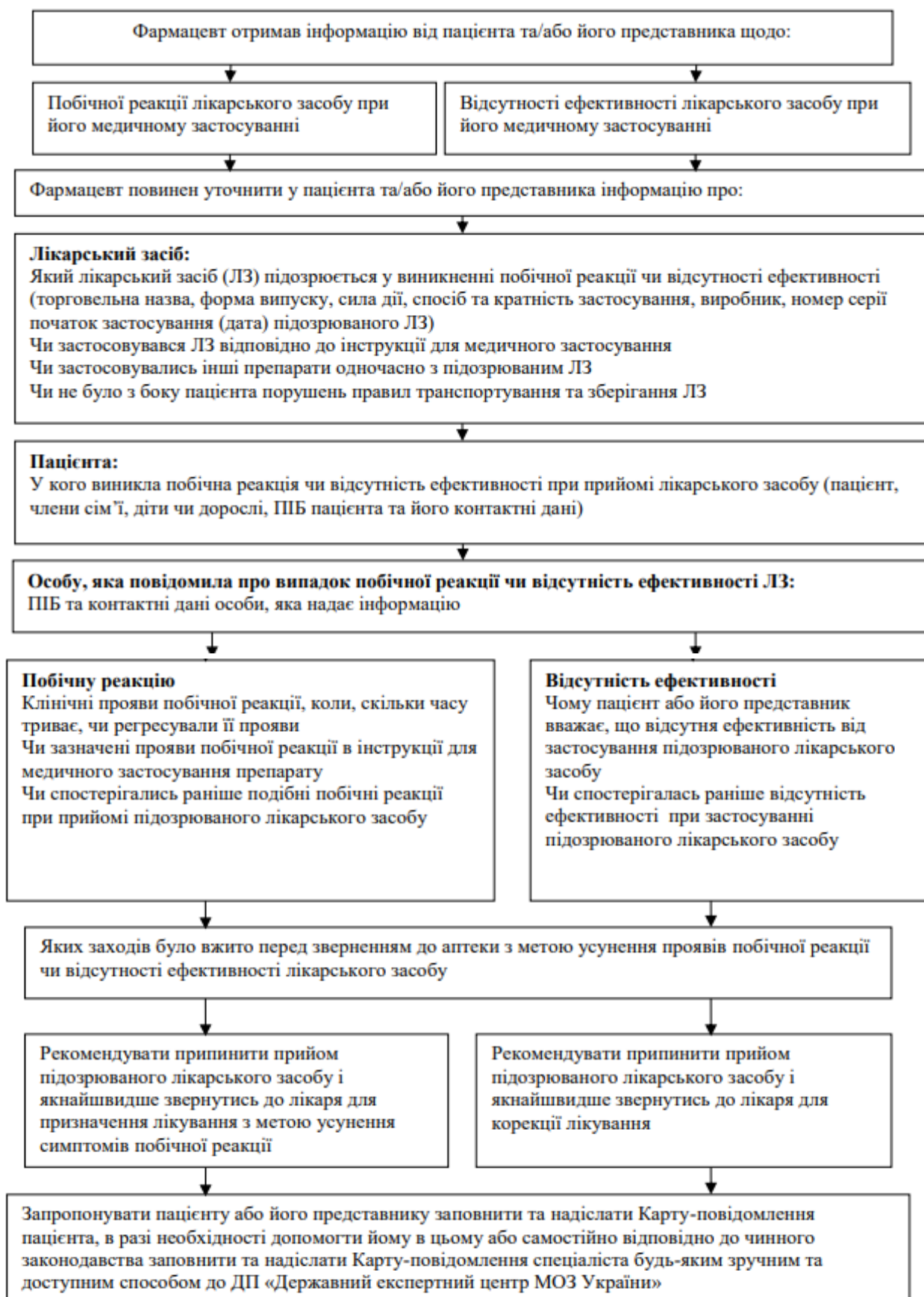


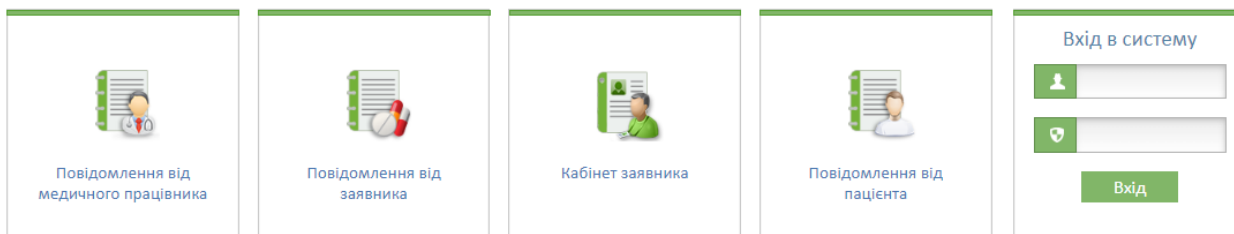
Рис. 3.6 Алгоритм дій фармацевта при зверненні в аптеку пацієнта та/або його представника з інформацією про ПР та/або відсутність ефективності ЛЗ ⁴⁶, moz.gov.ua



Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ) - це веб-сайт для підтримки процесу нагляду за побічними реакціями або відсутністю ефективності лікарських засобів в Україні.

Повідомлення про побічні реакції (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ), вакцини, туберкуліну та несприятливу подію після імунізації (НППІ).

Якщо ви маєте намір повідомити про випадок побічної реакції, натисніть відповідне посилання:



[Відео-інструкція із заповнення карти-повідомлення](#)

[АІСФ чат-бот – відповіді на часті запитання](#)

Увага! Для роботи з системою використовуйте браузері Internet Explorer 9+ чи Chrome.

Контакти: E-mail: aisf@dec.gov.ua Tel. +380 44 202 17 00 (7200; 7221; 7212)



Рис. 3.7 Веб-сайт для подачі повідомлень про ПР ЛЗ/відсутність ефективності ЛЗ в Україні ¹, aisf.dec.gov.ua

Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ) є системою з публічним доступом. Для її використання необхідно мати один із браузерів: *Internet Explorer 9, 10 або 11, Google Chrome*. Подати повідомлення про ПР ЛЗ або відсутність ефективності ЛЗ через систему АІСФ можуть медичні працівники, пацієнти (їх представники) та заявники. Окрім того, заявники (власники реєстраційних посвідчень) мають можливість створювати персональний електронний кабінет. Структурний елемент АІСФ [«Кабінет Заявника»](#) є інтернет-сервісом, призначеним для максимально зручного та простого способу передачі інформації щодо ПР на ЛЗ, вакцини, туберкулін (*CIOMS* – повідомлення) від заявників (власників реєстраційних посвідчень) до ДЕЦ МОЗ України. Інформація передається у вигляді XML-файлів у форматах E2B R2 та R3. При необхідності отримання додаткової інформації стосовно надісланої до ДЕЦ інформації про випадок ПР, у АІСФ передбачено можливість формування електронного листа до повідомника та отримання від нього необхідної відповіді ^{1, 2, 17}.

Впровадження АІСФ сприяло спрощенню інформування у режимі *on-line* про ПР ЛЗ та вплинуло на швидкість надходження до ДЕЦ карт-повідомлень. Зокрема, у 2020 році до ДЕЦ через АІСФ надійшло 96,7% загального числа карт-повідомлень, тоді як у 2019 році цей показник склав 89,5% ⁵⁰. Розподіл фармакотерапевтичних груп ЛЗ при застосуванні яких

надійшло найбільше повідомлень про ПР ЛЗ у 2020 році наведено у таблиці 3.1 ⁵⁰.

Таблиця 3.1 Топ-7 фармакотерапевтичних груп ЛЗ, на які надійшло найбільше повідомлень про ПР у 2020 році ⁵⁰, dec.gov.ua

№ з/п	Фармакотерапевтична група ЛЗ (перший рівень класифікації АТС)	Частка повідомлень про ПР від загальної кількості отриманих (%)
1.	Протимікробні засоби для системного застосування	65,6
2.	Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	9,8
3.	Засоби, що діють на нервову систему	6,6
4.	Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм	4,0
5.	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	3,7
6.	Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез	3,0
7.	Засоби, що діють на респіраторну систему	2,8

Кожне повідомлення про ПР ЛЗ перед надсиланням до уповноваженого органу має перевірятися на **валідність**. Повідомлення вважається валідним, якщо містить:

- 1) дані щодо першоджерела інформації про підозрювану ПР із зазначенням кваліфікації/освіти, прізвища, ініціалів, адреси та контактних даних для подальшого спостереження за випадком;
- 2) інформацію щодо пацієнта із зазначенням ініціалів, ідентифікаційного номера, дати народження, віку, вікової групи, статі, номера історії хвороби або амбулаторної карти;
- 3) інформацію щодо підозрюваного ЛЗ;
- 4) опис ПР.

Відсутність будь-якого з цих 4-х елементів означає, що даний випадок вважається неповним і не відповідає вимогам звітності, відтак, – повідомлення не є валідним ⁵⁶.

Важливим у реалізації фармаконагляду є визначення **причинно-наслідкового зв'язку** між клінічними проявами будь-якої ПР та застосуванням ЛЗ. Найчастіше з цією метою застосовують опитувальник Наранжо та класифікацію ВООЗ. Опитувальник Наранжо містить 10 питань ([Додаток 6](#)), на які можливі 3 варіанти відповіді – «так», «ні», «не знаю». Кожну відповідь оцінюють відповідним балом, підсумовують і за загальною кількістю балів визначають характер причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ЛЗ та ПР, що виникла: 9-12 – визначена; 5-8 – вірогідна; 1-4 – можлива; 0 – сумнівна ^{44, 73}. На основі шкали Наранжо сьогодні опрацьовуються нові ефективні

інструменти для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та застосуванням ЛЗ, наприклад, [MONARCSi](#)⁸⁴.

3.2. Сигнали у фармаконагляді, їх виявлення та менеджмент

У фармакологічному нагляді гіпотеза про ризик пов'язаний із ЛЗ, у підтримку якої свідчать дані та аргументи отримані з одного чи декількох джерел, називається **сигналом** (рис. 3.8)¹³⁶. Основні характеристики, що відповідають терміну «сигнал» у фармаконагляді: (1) потенційний зв'язок між ЛЗ і побічною дією; (2) нова інформація про ЛЗ; (3) додаткова інформація про медикамент; (4) інформація про сприятливу та (5) несприятливу дію ЛЗ^{56, 135, 137}.

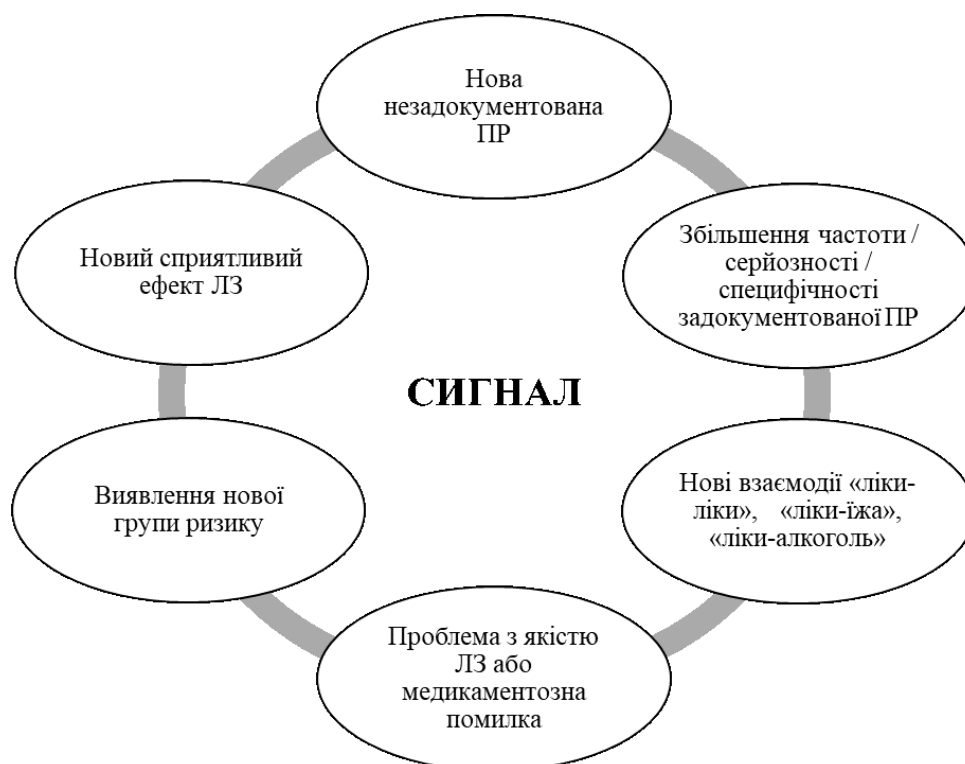


Рис. 3.8 Сигнал у фармаконагляді (адаптовано авторами¹³⁶, www.pharmalex.com)

[VigiLyze](#) – це інструмент виявлення та керування сигналами Центру моніторингу Уппсали ([Uppsala Monitoring Centre, UMC](#)), який використовує інформацію про безпечне застосування ліків від членів Програми ВООЗ з міжнародного моніторингу ЛЗ ([WHO PIDM, Programme for International Drug Monitoring](#)), як відправну точку для ефективного кількісного виявлення

сигналу. База підтримує національні процеси управління сигналами, включаючи якісні оцінки. Доступ до *VigiLyze* надається безкоштовно для національних центрів фармаконагляду всіх країн-членів Програми ВООЗ з моніторингу ЛЗ. Основні переваги полягають у здатності перераховувати диспропорційність за будь-якою вибраною країною або групою країн за лічені секунди та швидкий доступ до пов'язаних досліджень, спільних на національному чи глобальному рівнях, під час пошуку тих же (або схожих) ЛЗ і ПР. *VigiLyze* підтримує весь процес виявлення та керування сигналами, надаючи можливість документувати роботу в системі, завантажувати документи, зокрема контрольні списки сигналів, шаблони або допоміжні посилання на певне розслідування¹⁵⁴.

Згідно з визначенням [WHO-UMC](#), сигнал безпеки належить до інформації про новий або відомий побічний ефект, який може бути спричинений ЛЗ і, зазвичай, генерується на основі кількох повідомлень про підозрювану ПР. Важливо зазначити, що сигнал не вказує на прямий причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ, а, по суті, є лише гіпотезою, яка разом із даними та аргументами виправдовує необхідність подальшої оцінки. Інформація в сигналі може бути **новою** або **додатковою** і може стосуватися як **несприятливих**, так і **корисних** наслідків втручання. Сигнал може інформувати про вже відомий зв'язок між ЛЗ і ПР, зокрема про діапазон важкості ефекту або його результат. Оскільки інформація, надана в сигналі, не є остаточною, вона може суттєво змінитися з часом, коли накопичується більше даних. Після виявлення сигналу зв'язок між ЛЗ і появою ПР додатково оцінюється щодо сили причинно-наслідкового зв'язку. За умови встановлення достовірного зв'язку між ПР та ЛЗ, Центр моніторингу Уппсала передає оцінку сигналу через базу *VigiLyze* до членів Програми ВООЗ. Згодом сигнал може бути опублікований у загальнодоступному бюлетені ВООЗ «[Pharmaceuticals Newsletter](#)» або в науковому журналі. Регуляторні органи в окремих країнах можуть провести подальше розслідування та вирішити, чи потрібно вживати певні дії, зокрема змінювати інформацію для пацієнтів, сповіщати громадськість, вилучати препарат із фармацевтичного ринку¹⁵¹.

Джерела ідентифікації нових сигналів різноманітні. До основних джерел інформації про сигнали у фармаконагляді належать:

- спонтанні повідомлення;
- системи активного моніторингу;
- інтервенційні дослідження (клінічні випробування);
- неінтервенційні дослідження (фармакоепідеміологічні дослідження);

- доклінічні випробування (зокрема, токсикологічні дослідження на тваринах);
- систематичні огляди та мета-аналізи тощо.

Потенційно це вся наукова інформація про застосування ЛЗ, їх якість, доклінічні, клінічні та фармакоепідеміологічні дані. Разом із тим, джерелами для сигналів є системи спонтанних повідомлень і активного нагляду, неінтервенційні дослідження (у якому ЛЗ призначаються звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції), наукова література та інші ресурси ⁵⁶.

Зазвичай потрібно більше, ніж одне повідомлення, щоб згенерувати сигнал, хоча в окремих випадках навіть 1 повідомлення про ПР ЛЗ може стати підґрунтям для генерування сигналу, – все залежить від серйозності випадку, обсягу та якості інформації, що наведена у повідомленні. Для виявлення, генерування та підтвердження сигналу потрібна достатня система управління даними, отриманими в результаті звітування про випадки ПР ЛЗ. Розробка та наявність у країні інформаційної технології у форматі бази даних про ПР ЛЗ, яка дозволяє проводити аналіз усіх відомостей, отриманих із різних джерел, допомагає покращити синтез, інтерпретацію та застосування інформації з питань безпеки ліків ⁵⁶.

Процес управління сигналом (*Signal management process*)

Управління сигналом можна визначити як послідовність дій, спрямованих як на виявлення нових ризиків пов'язаних із ЛЗ, так і на встановлення зміни вже відомих. Управління сигналом здійснюють шляхом вивчення повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою ([*Individual case safety report, ICSRs*](#)), даних активних систем нагляду або досліджень, інформації з літератури тощо. У ЄС та Україні процес управління сигналом здійснюється усіма зацікавленими сторонами, що залучені до моніторингу безпеки ЛЗ, включаючи пацієнтів, працівників із медичною та/або фармацевтичною освітою, власників реєстраційних посвідчень, наукові комітети та регуляторні органи ⁵⁶.

Процес управління сигналом передбачає наступні етапи: виявлення; валідація; аналіз та визначення пріоритетності; оцінка; рекомендація щодо дій та обмін інформацією (рис. 3.9) ⁷⁷.



Рис. 3.9 Процес менеджменту сигналів у фармаконагляді (адаптовано авторами ⁷⁷, www.techsollifesciences.com)

Менеджмент сигналів передбачає здійснення зазначених вище етапів у логічній послідовності.

Виявлення сигналів може проводитися шляхом: 1) огляду повідомлень про індивідуальні випадки, які пов'язані з безпекою, 2) статистичного аналізу великих баз даних або 3) на підставі комбінації цих 2-х методів. Навіть одне повідомлення про серйозну або важку ПР (наприклад, 1 випадок токсичного епідермального некролізу, апластичної анемії або важкого ураження печінки) може стати підґрунтям для формування сигналу та впровадження подальших заходів ⁵⁶.

Через збільшення кількості спонтанних повідомлень і запровадження електронного подання повідомлень про безпеку пацієнтами чи заявниками (власниками реєстраційних посвідчень) до уповноважених органів, виявлення сигналу наразі, все більше, ґрунтується на регулярному моніторингу великих БД, зокрема [AICФ](#) в Україні та [EudraVigilance](#) в ЄС ⁵⁶.

Проблеми, пов'язані з виявленням сигналу:

- постійне збільшення обсягів даних;
- велика кількість потенційних сигналів безпеки;
- значна кількість хибно позитивних випадків;
- з часом не реєструється жодних нових випадків або змін;
- обмеженість інформації щодо передумов виникнення події в загальній популяції, яка не отримувала лікування;
- відсутність інформації про частоту подій у популяції, що зазнала впливу ЛЗ (враховуючи недоліки у повідомлених випадках/подіях);
- частота повідомлень і кількість задокументованих випадків нижча для ЛЗ із меншою експозицією;
- обмеженість інформації щодо тимчасового зв'язку, дози-ефекту, історії

хвороби, супутніх захворювань та супутніх ліків^{77, 136}.

Валідація сигналу – процес оцінки даних, що свідчить про виявлений сигнал та підтверджує, що наявна документація містить достатньо доказів, які демонструють наявність нового потенційного причинно-наслідкового зв'язку або новий аспект відомого зв'язку, й тому обґрунтовує подальший аналіз. Таким чином, валідація (перевірка) «сигналу» у фармаконагляді передбачає оцінку даних на предмет достатності доказів для подальшого аналізу^{56, 135}.

Для валідації сигналу необхідно зважати на наступне:

1) клінічне значення даних про виявлений сигнал:

- сила доказу причинного впливу (зокрема, кількість повідомлень, експозиція, зв'язок у часі, ймовірний механізм, інформація про відміну/повторне призначення, альтернативне пояснення/фактори, що спотворюють результат);
- серйозність і важкість реакції та її наслідки;
- нові дані про реакцію (наприклад, нові та серйозні ПР);
- взаємодія з іншими ЛЗ;
- реакції, що виникають у певних популяціях.

2) попередня обізнаність щодо виявленого сигналу:

- обсяг інформації, що вже була включена до короткої характеристики ЛЗ або листа-вкладки;
- чи вже оцінювався зв'язок у регулярно оновлюваних звітах з безпеки (РОЗБ) або плані управління ризиками (ПУР), або обговорювався на рівні наукового комітету, або підлягав регуляторній процедурі⁵⁶.

У принципі слід валідувати лише новий сигнал, відносно якого відсутня попередня інформація. Однак уже відомий зв'язок може стати причиною нового сигналу, якщо очевидна частота повідомлень, його тривалість і важкість або зміна у попередньо повідомлених наслідках ПР (таких як нова фатальність) припускають появу нової інформації, порівняно з інформацією, що включена до короткої характеристики ЛЗ або раніше оцінювалася уповноваженим органом.

3) наявність інших релевантних джерел інформації, що забезпечує більший набір даних щодо того самого зв'язку:

- літературні дані щодо схожих випадків ПР;
- експериментальні результати або біологічні механізми;
- скринінг БД із більшими наборами даних (зокрема, [EudraVigilance](#), якщо сигнал сформувався спочатку з національної БД або БД компаній)⁵⁶.

Аналіз та визначення пріоритетності сигналу

Основний елемент процесу управління сигналом – швидка ідентифікація валідованих сигналів, що мають важливий вплив на громадське здоров'я або

можуть значно вплинути на співвідношення користь/ризик ЛЗ у пацієнтів, яким проводиться лікування. Ці сигнали вимагають негайної уваги та визначення їх пріоритетності для подальших дій без зволікання. При визначенні пріоритетності сигналу слід враховувати:

- вплив на пацієнтів залежно від важкості клінічних наслідків;
- наслідки припинення лікування захворювання та наявність терапевтичних альтернатив;
- силу та послідовність доказів у підтримку зв'язку, зокрема, велику кількість випадків, про які повідомлено за короткий період часу, показник непропорційності повідомлень і швидке збільшення показника з часом, а також ідентифікацію сигналу в різних закладах охорони здоров'я (амбулаторії, стаціонари), джерела даних або країни;
- вплив на громадське здоров'я, включаючи ступінь споживання ЛЗ у загальній популяції та у спеціальних популяціях (наприклад, вагітні, діти чи особи похилого віку) та моделі споживання ЛЗ (зокрема, застосування не за затвердженими показаннями або помилкове застосування).

Вплив на громадське здоров'я може передбачати оцінку кількості пацієнтів, на яких вплинула ПР, цю кількість слід розглядати відносно розміру загальної популяції, популяції з хворобою-мішенню і популяцією в якій проводилося лікування;

- підвищення частоти або важкості відомої ПР;
- чи є підозрювана ПР новою, наприклад, коли невідома підозрювана ПР виникає незабаром після реєстрації нового ЛЗ;
- перебування заяви про отримання реєстраційного посвідчення на нову діючу речовину на розгляді ⁵⁶.

Оцінка сигналу

Оцінка сигналів у фармакологічному нагляді передбачає визначення причинно-наслідкового зв'язку між ЛЗ та побічною дією. Метою оцінки сигналу є подальша перевірка валідованого сигналу для визначення необхідності збору додаткових даних або здійснення будь-яких регуляторних дій. Вона передбачає оцінку наявних фармакологічних, доклінічних і клінічних даних та інформації з інших джерел (літературні публікації, спонтанні повідомлення, консультації експертів, інформація, яка відома власникам реєстраційних посвідчень та уповноваженим органам тощо).

Збір інформації з різних джерел може займати час. Для нового сигналу серйозної або важкої ПР слід вживати заходи на будь-якій стадії управління сигналом, включаючи виявлення, якщо вже отримана інформація підтверджує

висновок про наявність потенційного ризику, який слід запобігти або вчасно мінімізувати ⁵⁶.

Рекомендація щодо дій

За результатами оцінки сигналу на конкретний момент часу може бути прийняте рішення про необхідність подальших дій або відсутність потреби в подальших діях. Зокрема, перший випадок ПР, що вказує на виробничий дефект, може вимагати негайного відкликання серії ЛЗ. Наявна інформація на стадіях валідації сигналу або визначення пріоритету сигналу може стати підґрунтям для прийняття висновку, що докази є достатньо вагомі для введення тимчасових заходів.

Рекомендації щодо дій можуть передбачати:

- впровадження негайних заходів, включно з можливістю призупинення дії реєстраційного посвідчення на ЛЗ;
- запит на надання додаткової інформації від заявника (власника реєстраційного посвідчення), зокрема, для підтвердження, що висновок має силу для всіх показань і груп пацієнтів;
- регулярний огляд сигналу, наприклад, за допомогою регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ);
- додаткові дослідження або дії для мінімізації ризику;
- перегляд інформації про ЛЗ за допомогою регуляторної процедури;
- проведення післяреєстраційного дослідження з безпеки ЛЗ.

Щоразу, коли від заявника (власника реєстраційного посвідчення) вимагаються певні дії, у вимозі необхідно вказувати термін, до якого ці дії слід завершити, включно з положенням про звіт щодо виконання, і проміжні результати пропорційно до важкості та впливу сигналу на громадське здоров'я ⁵⁶.

Обмін інформацією

Уповноваженим органам та заявникам (власникам реєстраційних посвідчень) слід обмінюватися інформацією про валідовані сигнали, виникаючі (нові) питання щодо безпеки та результати оцінки сигналів.

Заявникам слід негайно повідомляти уповноваженим органам про сигнали, що можуть мати наслідки для громадського здоров'я та впливати на співвідношення користь/ризик ЛЗ в якості виникаючого (нового) питання і, за необхідності, можна включити пропозиції щодо дій.

Про результати оцінки ризику, що включають нові або змінені ризики та ризики, які мають вплив на співвідношення користь/ризик діючої речовини/ЛЗ, що розглядаються, слід повідомляти населення, медичних/фармацевтичних працівників, пацієнтів, а також відповідних заявників ⁵⁶.

3.3. Завдання та методи системи управління ризиками

Основними документами заявника (власника реєстраційного посвідчення) щодо співвідношення користь/ризик при здійсненні фармаконагляду є ⁵⁶:

- План управління ризиками (ПУР).
- Регулярно оновлюваний звіт з безпеки (РОЗБ).
- Доповнення до огляду клінічних даних.

Детальний опис системи управління ризиками надається у вигляді плану в таких випадках:

- при реєстрації будь-якого ЛЗ, окрім традиційних рослинних і гомеопатичних ЛЗ, що реєструються за спрощеною процедурою;
- при змінах, що потребують нової реєстрації, зокрема нової лікової форми, нового способу введення, нового процесу виробництва біотехнологічного ЛЗ, суттєвих змін у показаннях, зміни 2-ї лінії фармакотерапії на 1-шу тощо;
- при появі нових даних, що впливають на співвідношення користь/ризик ЛЗ, поточну специфікацію, план із фармаконагляду, заходи з мінімізації ризиків чи їх ефективність, або протягом 60 днів після досягнення важливих результатів щодо фармаконагляду чи мінімізації ризиків;
- у разі перереєстрації ЛЗ;
- на вимогу ДЕЦ протягом 60 днів після подання запиту ⁴⁴.

План управління ризиками надається у паперовому вигляді, а додатки до нього можуть бути подані в електронному вигляді українською чи англійською мовою. Кожен поданий план управління ризиками має унікальний номер версії і дату його створення.

План управління ризиками повинен містити:

- визначення і характеристику профілю безпеки ЛЗ, вакцини, туберкуліну;
- зазначення того, як сприяти подальшій характеристиці профілю безпеки ЛЗ, вакцини, туберкуліну;
- документування заходів для запобігання чи мінімізації ризиків, пов'язаних із ЛЗ, вакциною, туберкуліном, включно із оцінкою ефективності цих заходів;
- документування післяреєстраційних зобов'язань, що були встановлені як умова видачі реєстраційного посвідчення.
- резюме плану управління ризиками, яке розміщується на сайті ДЕЦ.

Структура плану управління ризиками представлена в таблиці 3.2 ⁵⁶.

Таблиця 3.2 Огляд частин та модулів плану управління ризиками ⁵⁶,
dec.gov.ua

Частина I	Загальна інформація про лікарський(і) засіб(засоби)	
Частина II	Специфікація з безпеки	
	Модуль CI	Епідеміологія показань до застосування та цільова(і) популяція(ї)
	Модуль CII	Доклінічна частина специфікації з безпеки
	Модуль CIII	Експозиція пацієнтів, залучених до клінічних випробувань
	Модуль CIV	Популяції, які не вивчались під час клінічних випробувань
	Модуль CV	Післяреєстраційний досвід
	Модуль CVI	Додаткові вимоги України, ЄС до специфікації з безпеки
	Модуль CVII	Ідентифіковані та потенційні ризики
	Модуль CVIII	Резюме проблем безпеки
Частина III	План з фармаконагляду (включаючи післяреєстраційні дослідження з безпеки)	
Частина IV	Плани щодо післяреєстраційних досліджень ефективності	
Частина V	Заходи з мінімізації ризиків (включаючи оцінку ефективності заходів із мінімізації ризиків)	
Частина VI	Резюме ПУР	
Частина VII	Додатки	

Загальною метою менеджменту ризиків є забезпечення умов, щоб користь від застосування окремого ЛЗ якомога більше переважала ризики. Основною метою і спрямованістю плану управління ризиками залишається факт належного планування менеджменту ризиків протягом життєвого циклу ЛЗ. Система управління ризиками повинна бути пропорційною щодо виявлених і потенційних ризиків ЛЗ, а також потрібні в даних із безпеки у післяреєстраційний період.

Процес менеджменту ризиків передбачає послідовне виконання 5-ти кроків (рис. 3.10) ¹³¹: 1) збір даних і початкове сповіщення про «підозрілу ситуацію» з безпеки (власники реєстраційних посвідчень несуть відповідальність за забезпечення постійного моніторингу ризиків своїх ЛЗ відповідно до чинного законодавства); 2) виявлення та аналіз ризиків, їх співвідношення з користю; 3) оцінка ризиків і користі, зокрема кількісна; 4) вибір плану мінімізації ризиків і максимізації користі; 5) впровадження (реалізація плану з безпеки).

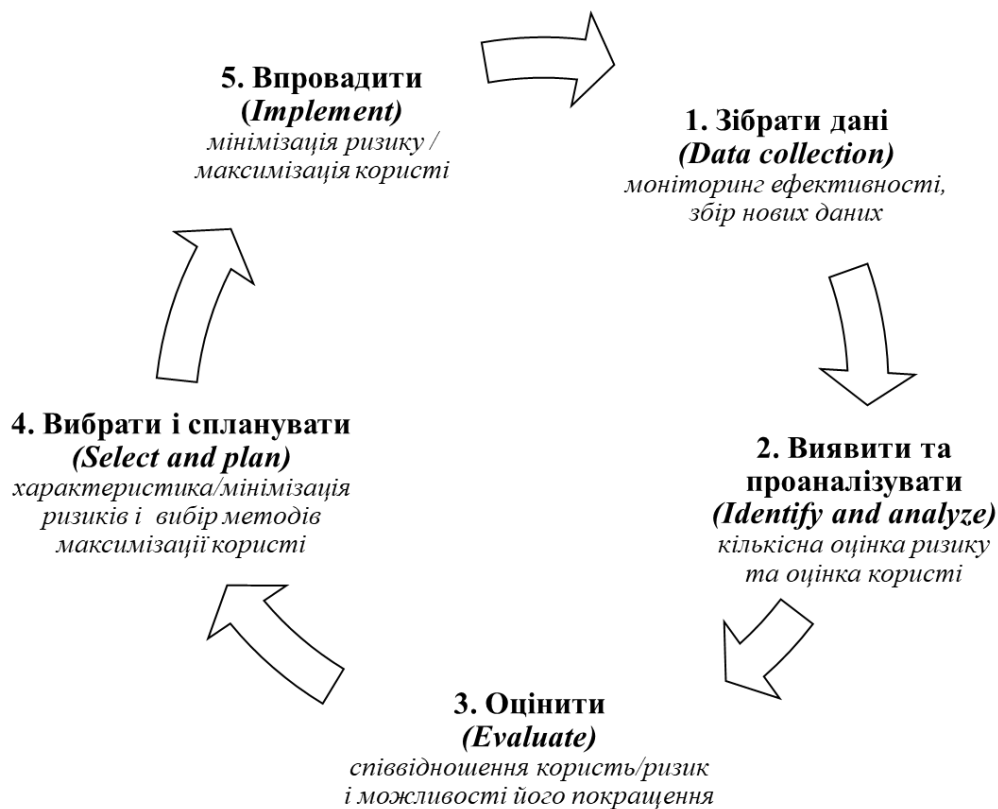


Рис. 3.10 Цикл менеджменту ризиків (адаптовано авторами ¹³¹, toolbox.eupati.eu)

Метою плану управління ризиками є документування системи управління ризиками, що є необхідним для ідентифікації, характеристики та мінімізації важливих ризиків ЛЗ. План управління ризиками містить інформацію про:

1) ідентифікацію або характеристику профіля безпеки ЛЗ, при цьому особлива увага звертається на важливі ідентифіковані та потенційні ризики і важливу відсутню інформацію, а також на те, які проблеми безпеки слід вирішувати у проактивний спосіб або додатково досліджувати («специфікація безпеки»);

2) планування заходів із фармаконагляду для описання ризиків і кількісного визначення клінічно релевантних ризиків, а також для виявлення нових ПР («план із фармаконагляду»);

3) планування і реалізацію заходів із мінімізації ризиків, включно із оцінкою ефективності цих заходів («план мінімізації ризиків») ⁴⁴.

Оскільки знання щодо профілю безпеки ЛЗ накопичуються з часом, то також змінюється план управління ризиками. Поетапність розробки плану наведено на рисунку 3.11 ⁸⁰.

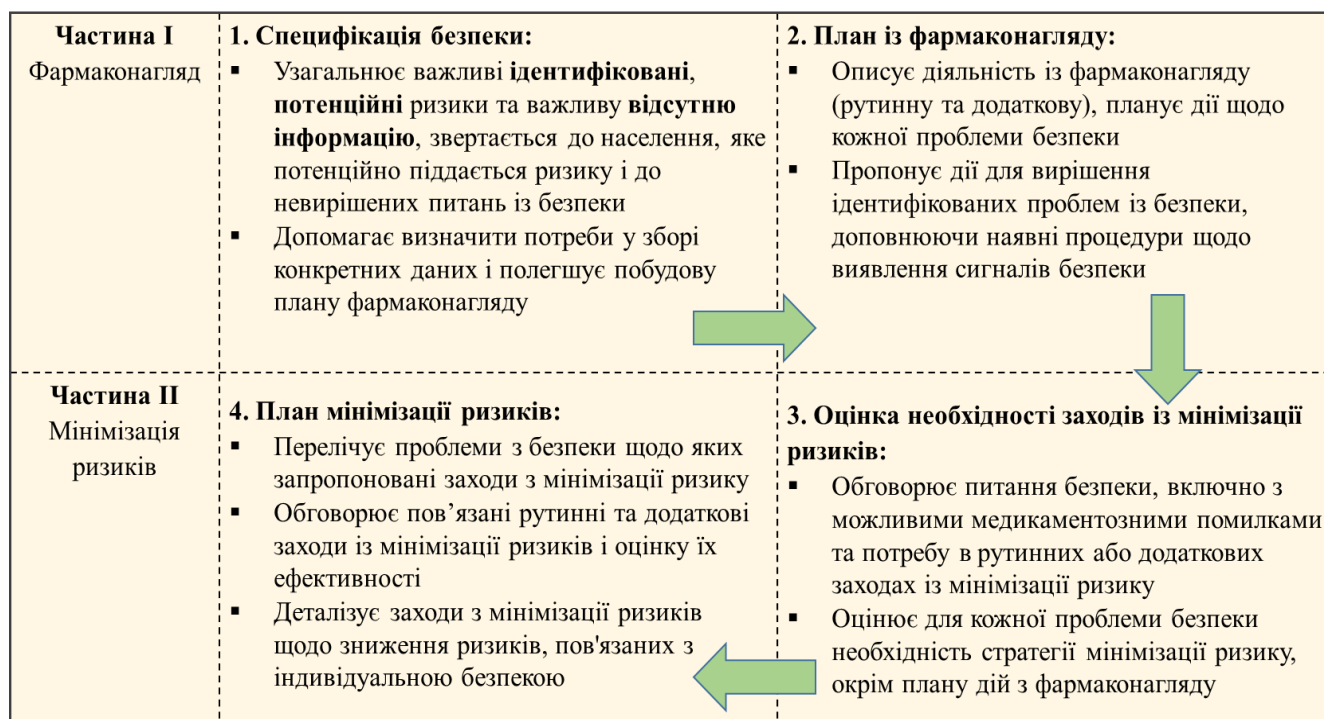


Рис. 3.11 Поетапність розробки плану управління ризиками (адаптовано авторами ⁸⁰, www.intechopen.com)

З **ідентифікованих ризиків ЛЗ** у плані управління ризиками слід розглянути лише ті ризики, що є небажаними несприятливими клінічними наслідками та для яких є достатньо наукових доказів, що вони спричинені ЛЗ (встановлений причинно-наслідковий зв'язок). Причинами їх виникнення може бути застосування ЛЗ за незареєстрованими показаннями, медичні помилки або результат взаємодії з іншими ЛЗ. Із **потенційних ризиків ЛЗ** у плані управління ризиками слід розглянути лише ті, що є небажаними клінічними наслідками та для яких є достатньо наукових доказів для припущення щодо можливої наявності причинно-наслідкового зв'язку з ЛЗ, однак на даний момент недостатньо доказів, щоб зробити висновок про цей зв'язок ⁵⁶.

У плані управління ризиками слід приділяти особливу увагу **важливим ідентифікованим ризикам**, оскільки вони мають вплив на співвідношення користь/ризик ЛЗ. Важливий ідентифікований ризик, що слід включити до плану управління ризиками, як правило, є підставою для:

- додаткової оцінки/вивчення як частини плану з фармаконагляду (зокрема, для вивчення частоти, ступеня важкості, серйозності та наслідків ризику за нормальних умов застосування ЛЗ або популяцій, які особливо піддаються впливу ризику);
- заходів із мінімізації ризику: інформація про ЛЗ, що передбачає певні клінічні дії чи рекомендації, що необхідно здійснити для мінімізації ризику або додаткові заходи з мінімізації ризику ⁵⁶.

З моменту набуття чинності оновлених вимог законодавства щодо здійснення фармаконагляду у ЄС, на сайті [EMA](#) оприлюднюється інформація про важливі ризики ЛЗ та підходи до їх менеджменту. Ці дані представлені у форматі резюме для громадськості (*Summary for the public, SP*) та резюме плану управління ризиками (*Risk management plan summary, SRMP*). *SP* та *SRMP* стосуються ЛЗ зареєстрованих за централізованою процедурою та дозволених до продажу Європейською комісією після оцінки Комітетом з ЛЗ для людини (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*)⁵.

Приклади подання резюме проблем безпеки щодо важливих ідентифікованих і потенційних ризиків, а також відсутньої інформації представлено в таблицях 3.3-3.5⁵⁶.

Таблиця 3.3 Важливі ідентифіковані ризики (приклади)⁵⁶, [dec.gov.ua](#)

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Питання безпеки доступною мовою (медичний термін)	Стисле резюме доступною мовою	Способи мінімізації або пом'якшення ризику (якщо можливо)
Наприклад, порушення чутливості в руках і ногах (периферична нейропатія)	Приблизно кожна друга особа, яка приймала препарат Х, відчуватиме деяку ступінь порушення чутливості. Кількість таких осіб після 12 місяців лікування може зрости до 3-х із кожних 4-х. Порушення чутливості варіюється від м'якого поколювання і зміненого відчуття до незворотних ушкоджень у найважчих проявах. Ранні симптоми зазвичай зникають або стан поліпшується після корекції дози або припинення терапії	За допомогою моніторингу ранніх симптомів
Наприклад, утворення згустків крові (тромбоемболічні явища)	ЛЗ може впливати на артерії або вени. Це може призвести до хворобливих набряків ніг (тромбоз глибоких вен) і дуже рідко до виникнення тромбів у легенях, що загрожують життю або призводять до смерті. Згустки в артеріях можуть призвести до серцевого нападу або інсульту, особливо у пацієнтів, які вже мають проблеми з артеріями. Пацієнти із злоякісними новоутвореннями, які приймають естрогени, вже піддаються більш високому ризику утворення тромбів, тому важко оцінити, який додатковий ризик обумовлений препаратом Х	Профілактичне застосування антитромботичних ЛЗ

Таблиця 3.4 Важливі потенційні ризики (приклад) ⁵⁶, dec.gov.ua

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Наприклад, вторинні новоутворення	Пацієнти, які приймають препарат Х, можуть мати підвищений ризик розвитку нових видів онкологічних захворювань. Існує теоретична ймовірність, що у більшості пацієнтів, які приймали препарат Х, розвинулися нові види онкологічних захворювань порівняно з пацієнтами, які не приймали його

Таблиця 3.5 Відсутня інформація (приклад) ⁵⁶, dec.gov.ua

Ризик	Що відомо
Наприклад, обмежена інформація про застосування у хворих з нирковою недостатністю	Препарат Х не виводиться у значній мірі через нирки, тому мало ймовірно, що ниркова недостатність призведе до проблем. Деякі з його метаболітів виділяються через нирки, тому рекомендується ретельно контролювати стан пацієнтів з важкою нирковою недостатністю

Рутинні заходи з мінімізації ризиків застосовуються до кожного ЛЗ і можуть стосуватися: короткої характеристики ЛЗ / інструкції для медичного застосування ЛЗ; маркування (зокрема, первинне та вторинне пакування); листка-вкладки; розміру(ів) пакування; умов відпуску ЛЗ ^{56, 80}.

Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків не застосовуються в рутинній практиці та потрібні в тих ситуаціях, коли необхідно вдатися до додаткових заходів щодо безпечного й ефективного застосування ЛЗ. До них належать ^{56, 80}:

- **інформаційно-просвітні:** листи-звернення до фахівців ОЗ, рекомендації щодо призначення (*prescribing guides*), брошури для пацієнтів (*patient brochures*) тренінги, навчання лікарів, фармацевтів.
- **заходи, що базуються на обмеженому доступі:** інформована згода пацієнтів; включення пацієнтів до реєстрів; сертифікація працівників ОЗ (лікарів, фармацевтів); обмежене поширення через аптечну мережу; постачання лише в певні установи (лікарні третинного рівня); застосування лише за результатами лабораторного контролю, призначення лише профільними спеціалістами; аудит записів пацієнтів (тривалість лікування); призначення лише пацієнтам із визначеним фармакогенетичним профілем; спеціальне упакування ЛЗ.
- **регуляторні заходи:** суворий контроль певних ЛЗ (наркотичні засоби), відкликання з фармацевтичного ринку ЛЗ тощо.

З певною періодичністю заявник також подає регулярно оновлюваний звіт з безпеки, що містить ⁵⁶:

1) резюме даних щодо користі та ризиків ЛЗ, вакцини, туберкуліну, включаючи результати усіх досліджень з урахуванням потенційного впливу на реєстраційне посвідчення;

2) наукову оцінку співвідношення користь/ризик ЛЗ, вакцини, туберкуліну, що повинна базуватися на всіх даних, включно із даними клінічних випробувань за незареєстрованими показаннями;

3) всі відомості щодо обсягу продажу та інші дані щодо обсягу призначень (виписаних рецептів) ЛЗ, вакцини, туберкуліну, що відомі заявнику, включно з оцінкою популяції, яка зазнала впливу ЛЗ, вакцини, туберкуліну.

Регулярний звіт із безпеки ґрунтується на всіх доступних даних і зосереджується на новій інформації з безпеки медичного застосування ЛЗ, вакцини, туберкуліну за звітний період. Він містить висновок щодо необхідності здійснення певних заходів, включно з потребою внесення змін і/або доповнень до інструкції для медичного застосування ЛЗ, вакцини, туберкуліну.

Зв'язок між планом управління ризиками (ПУР) та регулярно оновлюваним звітом із безпеки (РОЗБ). У післяреєстраційний період основними документами з фармаконагляду для контролю безпеки є ПУР та РОЗБ. Хоча зазначені документи певною мірою перекривають один одного, їх основні цілі різні, а ситуації, коли вимагається їх надання, не завжди однакові. Зокрема, основною метою створення РОЗБ є ретроспективна, комплексна оцінка співвідношення користь/ризик у післяреєстраційному періоді, а ключовою метою ПУР є проспективне до- та післяреєстраційне управління ризиками, планування активностей з фармаконагляду і мінімізації ризиків. Отож, це два взаємодоповнюючі документи ⁵⁶.

У разі якщо РОЗБ і ПУР повинні надаватися одночасно, ПУР повинен відображати висновки РОЗБ. Зокрема, якщо новий сигнал оцінюється в РОЗБ як важливий ідентифікований або важливий потенційний ризик, то він має включатися до ПУР, а оновлена версія ПУР повинна подаватися разом із РОЗБ. План із фармаконагляду та план із мінімізації ризиків повинні оновлюватися для того, щоб відображати наміри заявника щодо подальшого вивчення проблем з безпеки і мінімізації ризиків ⁵⁶.

У плануванні управління ризиками ЛЗ ключову роль відіграють заявники (власники реєстраційних посвідчень) та уповноважені органи, що регулюють обіг ЛЗ. Заявник несе відповідальність за:

1. Наявність у нього відповідної системи управління ризиками;
2. Забезпечення критичного огляду знань і розуміння профілю безпеки ЛЗ, наступне його застосування у клінічній практиці. Заявник повинен

проводити моніторинг даних фармаконагляду для визначення, чи існують нові ризики, або чи змінилися ризики, або чи є зміни у співвідношенні користь/ризик ЛЗ, оцінювати профіль безпеки ЛЗ та ПУР відповідно. Критичний огляд профілю безпеки ЛЗ – це постійна діяльність, вона відображається в даних, що надаються у РОЗБ, коли подання ПУР може або не може бути обґрунтованим. Окрім того, є 2 особливі стадії, коли заявникам (власникам реєстраційних посвідчень) на ЛЗ, що зареєстровані за повними досьє, рекомендується розглянути потребу в перегляді переліку проблем безпеки, а також запланованих і поточних дій з фармаконагляду та мінімізації ризику:

- 1) при (першій) перереєстрації через 5 років;
- 2) у період часу, коли перший РОЗБ після (першої) перереєстрації через 5 років підлягає поданню. Очікується, що це подання РОЗБ буде приблизно через 8-9 років після видачі реєстраційного посвідчення, у той час, коли починається оцінка перших заяв на отримання реєстраційних посвідчень на генеричні ЛЗ для діючої речовини ^{44, 56}.

3.4. Медикаментозні помилки, проблеми якості та фальсифікації ліків

Належна якість ЛЗ не є гарантією безпеки фармакотерапії. Побічні реакції можуть виникати не лише з причин, зумовлених дією ЛЗ, але й через медикаментозні помилки, оскільки «*errare humanum est*» – людині властиво помилятися ^{31, 32, 36}.

Науковці *Ferner R.* та *Aronson J.* інтерпретують медикаментозні помилки як збій у процесі медикаментозного лікування, який завдав або міг завдати шкоди здоров'ю пацієнта. Деякі інші дослідники вважають, що медикаментозна помилка – будь-яка помилка, допущена персоналом у процесі призначення, видачі або введення ЛЗ, незалежно від того, призвела вона до небажаних для організму пацієнта наслідків чи ні. Найпоширенішим у науковій літературі є визначення Національної координаційної ради США щодо рапортування та попередження медикаментозних помилок. Незважаючи на деякі відмінності, усі визначення поняття «медикаментозна помилка» передбачають, що вона або негативно вплинула, або потенційно могла вплинути на здоров'я пацієнта при проведенні лікування. Проте, медикаментозна помилка не завжди є причиною ПР, хоча потенційно могла б нею бути. Тож, медикаментозна помилка –

набагато ширше поняття ніж ПР. Лише невелика кількість медикаментозних помилок насправді є причиною розвитку ПР. Взаємозв'язок між ПР та медикаментозними помилками наведено на рисунку 3.12 ^{31, 32}.

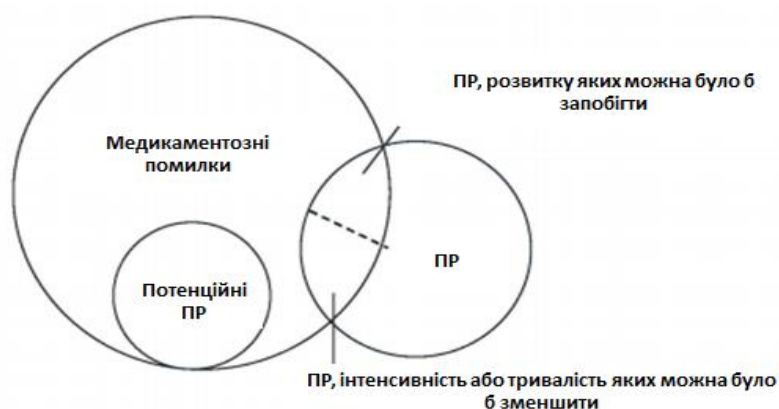


Рис. 3.12 Зв'язок між ПР, потенційними ПР та медикаментозними помилками ³², rpht.com.ua

У 1999 році офіційно оприлюднено статистичні дані, відповідно до яких лише у США щороку реєструють близько 1 мільйона ПР ЛЗ, виникнення яких можна було б попередити, у тому числі через уникнення медикаментозних помилок. Зважаючи на актуальність проблеми медикаментозних помилок, Всесвітній альянс із безпеки пацієнтів ([World Alliance for Patient Safety](http://WorldAllianceforPatientSafety.org)) у співпраці з Центром моніторингу Уппсали ([Uppsala Monitoring Centre](http://UppsalaMonitoringCentre.org)) започаткували пілотний проєкт, метою якого було розширення функцій Національних центрів фармаконагляду, зокрема в аспекті встановлення частоти ПР пов'язаних із медикаментозними помилками, проведення їх аналізу і розповсюдження інформації щодо медикаментозних помилок на міжнародному рівні. Результати проєкту показали, що система фармаконагляду може ефективно виявляти, аналізувати медикаментозні помилки та розробляти підходи до їх попередження ⁷⁴.

Сьогодні відповідальність за менеджмент медикаментозних помилок у країнах ЄС покладено на Комітет із оцінки ризиків у фармаконагляді ([Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC](http://PharmacovigilanceRiskAssessmentCommittee.org)) Європейської медичної агенції ([EMA](http://EMA.europa.eu)). До обов'язків PRAC у частині медикаментозних помилок належать:

- проведення оцінки потенційних медикаментозних помилок на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ;
- надання рекомендацій щодо впровадження регуляторних дій, пов'язаних із безпекою ЛЗ внаслідок медикаментозних помилок;

- моніторинг ефективності заходів щодо запобігання або мінімізації ризику медикаментозних помилок;
- включення даних про будь-які медикаментозні помилки до періодично оновлюваного звіту про безпеку ¹¹⁶.

Інформацію про медикаментозні помилки отримують різними способами, зокрема, шляхом перегляду та аналізу історій хвороб, листків лікарських призначень, амбулаторних карт, рецептів, тощо. Ба більше, у деяких країнах, зокрема США, Канаді, Великій Британії, Франції та низці інших, існує практика добровільного, конфіденційного повідомлення про медикаментозні помилки від лікарів та медперсоналу. Наприклад, у США це системи рапортування [*MedWatch*](#) та [*ISMP MERP \(Institute for Safe Medication Practices Medication Errors Reporting Program\)*](#) (рис. 3.13) ^{141, 148}.

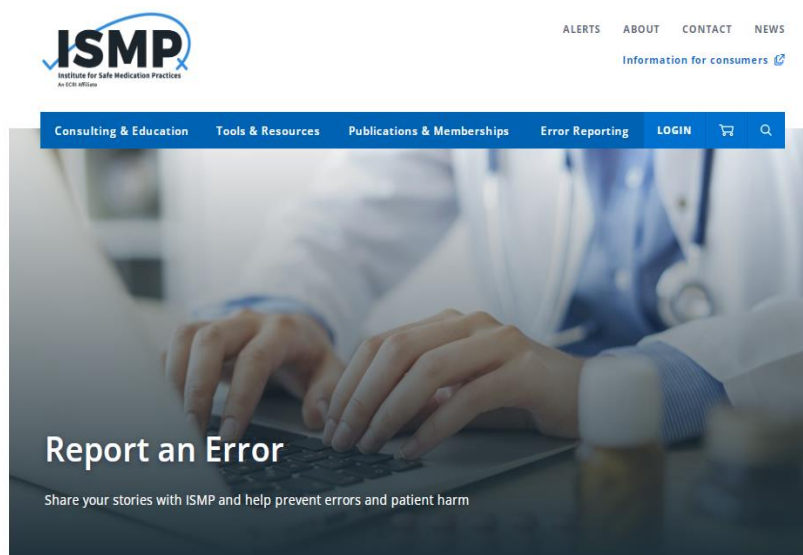


Рис. 3.13 Веб-сторінка системи ISMP MERP для рапортування інформації про медикаментозні помилки у США ¹⁴¹, ismp.org

Разом із тим, **ретроспективний аналіз баз фармаконагляду, які включають повідомлення про ПР ЛЗ**, залишається одним із ключових методів вивчення медикаментозних помилок, за результатами якого:

- формують переліки ЛЗ, які найчастіше пов'язані з ПР та медикаментозними помилками;
- встановлюють етапи медикаментозного процесу, на яких найчастіше виникають медикаментозні помилки;
- типи медикаментозних помилок ⁷⁴.

Ці результати згодом стають підґрунтям для подальшого **аналізу кореневої причини або першопричини (*Root cause analysis*)** – методу вирішення проблеми шляхом ідентифікації її основної причини. Аналіз

кореневої причини належить до реактивних (у відповідь на подію, що вже відбулася), тобто ретроспективних методів ідентифікації причин інцидентів, однак, може бути використаний для прогнозування можливих подій ще до їх настання. Фокусом аналізу кореневої причини є «що?» (подія) та «чому?» (система), а не «хто?» (працівник), тобто обставини й процеси, що передували події, а не конкретні особи, що мали до неї відношення. Кінцевою метою проведення аналізу першопричини є не пошук і покарання винуватця, а визначення шляхів та розроблення конкретних рішень щодо покращення системи, імплементація яких усуне або значно мінімізує ризики і ймовірність повторення несприятливої події у майбутньому⁶³.

Класифікація медикаментозних помилок

Сьогодні не існує єдиної класифікації медикаментозних помилок²⁵. *Williams D.* пропонує **контекстуальний підхід** до класифікації медикаментозних помилок, що визначається етапом лікування, на якому було зроблено помилку. У межах контекстуального підходу виділяють наступні групи медикаментозних помилок:

1. При призначенні ЛЗ. Ці медикаментозні помилки виникають внаслідок:

- неретельно зібраного анамнезу захворювання/життя;
- некоректного вибору ЛЗ;
- неналежної дози ЛЗ;
- некоректної тривалості застосування ЛЗ;
- призначення ЛЗ не за показаннями;
- призначення протипоказаного ЛЗ;
- призначенні ЛЗ зі схожою назвою, використання абревіатур (наприклад, «AZT» може призвести до плутанини між зидовудином і азатіоприном);
- призначення ЛЗ через віддалені засоби зв'язку (наприклад, по телефону), попри нормативно обґрунтовану необхідність документального підтвердження призначення ЛЗ;
- усне призначення ЛЗ (шляхом надиктовування назви, дозування, лікової форми ЛЗ) хворим, їх родичам тощо.

2. При відпуску ЛЗ. Наприклад, помилковий відпуск іншого ЛЗ через нерозбірливий почерк фахівця, який призначив ЛЗ, або через схожість торгових назв або упакувань ЛЗ. Зокрема, Управління з контролю за якістю харчових продуктів та ЛЗ у США (*FDA*) наполягло, щоб компанія *AstraZeneca* змінила торгову назву свого медикаменту *Losac (omeprazole)* через схожість до назви іншого ЛЗ *Lasix (furosemide)*. Також до медикаментозних помилок, які виникають на етапі відпуску ЛЗ належать: відпуск ЛЗ в іншому дозуванні, в

іншій ліковій формі; відпуск/видача ЛЗ, термін придатності якого закінчився, тощо.

3. При безпосередньому застосуванні ЛЗ. Ця категорія медикаментозних помилок виникає внаслідок:

- неправильного шляху введення ЛЗ;
- помилкового розведення ЛЗ;
- введення ЛЗ не тому пацієнтові, якому призначений ЛЗ;
- застосування некоректної дози ЛЗ;
- порушення кратності застосування ЛЗ;
- застосування ЛЗ в іншій ліковій формі;
- застосування ЛЗ, термін придатності якого вже закінчився, тощо ^{31, 32}.

Aronson J.K. запропонував **психологічний підхід** до класифікації медикаментозних помилок, заснований на психологічній теорії, яка не лише описує медикаментозні помилки, а й пояснює їх виникнення (рис. 3.14) ^{25, 31, 32, 71}.

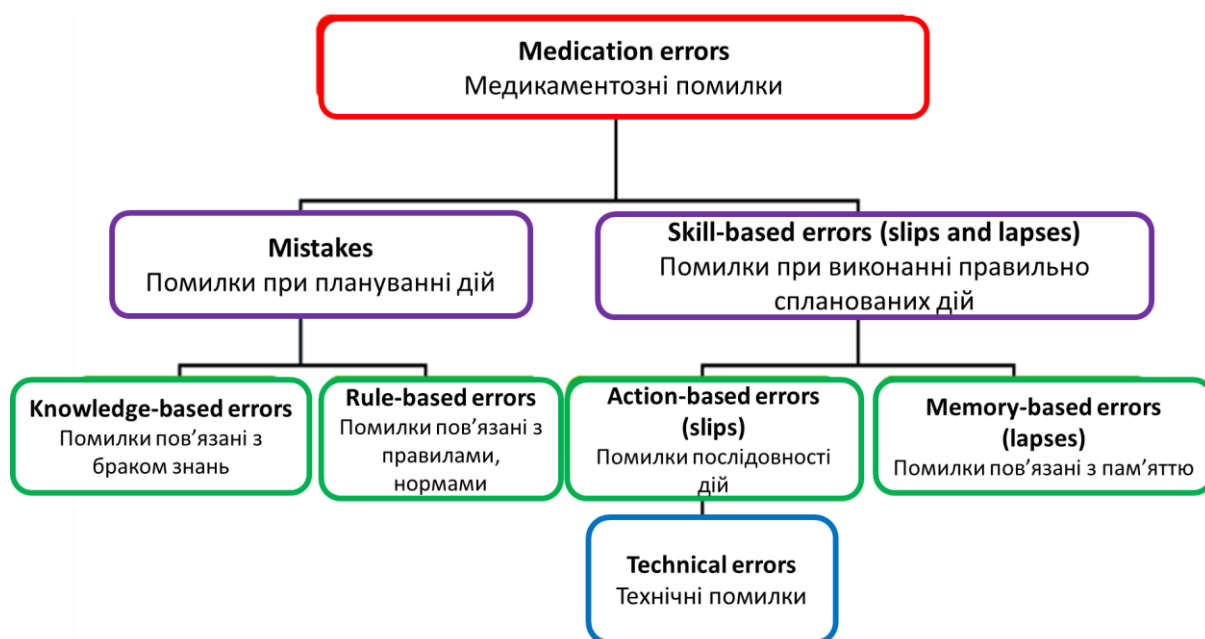


Рис. 3.14 Класифікація медикаментозних помилок відповідно до психологічного підходу (адаптовано авторами ⁷¹, ncbi.nlm.nih.gov)

Медикаментозні помилки, пов'язані з **браком знань**, можуть стосуватися будь-якого типу знань: загальних, специфічних чи експертних. Наприклад, пеніцилін може викликати ПР – це загальні знання, у пацієнта алергія на пеніцилін – це специфічні знання, амоксил-К містить антибіотик пеніцилінового ряду (амоксицилін) у комбінації з інгібітором β-лактамаз (клавуланова кислота) – це експертні знання.

Медикаментозні помилки, пов'язані з *порушенням правил, стандартів і норм* діляться на:

- неправильне застосування або ігнорування правил, стандартів та норм;
- застосування невідповідних правил, стандартів та норм.

Медикаментозні помилки *послідовності дій* – це помилки через неувважність при виконанні рутинних дій. Наприклад, лікар хотів призначити таміфлю, однак помилився, і призначив терафлю.

Медикаментозні помилки, *пов'язані з пам'яттю* характеризуються виконанням чи, навпаки, не виконанням певної дії через забудькуватість. Наприклад, лікар призначив пацієнтові амоксицилін, знаючи, що у нього алергія на антибіотики пеніцилінового ряду, однак, забув про це ^{31, 32}.

Системи реєстрації та оцінки медикаментозних помилок, наприклад, *EudraVigilance*, *MedWatch*, *ISMP MERP* створили свої структуровані класифікації. На їх основі запропоновано класифікацію медикаментозних помилок, що представлена на рис. 3.15 ²⁵.



Рис. 3.15 Класифікація медикаментозних помилок ²⁵, nuph.edu.ua

Ще одна класифікація поділяє медикаментозні помилки на 4 категорії залежно від наслідків для пацієнта і призначена для ідентифікації, систематизації та аналізу медикаментозних помилок (МП) у системі фармаконагляду (рис. 3.16) ¹⁰⁷.

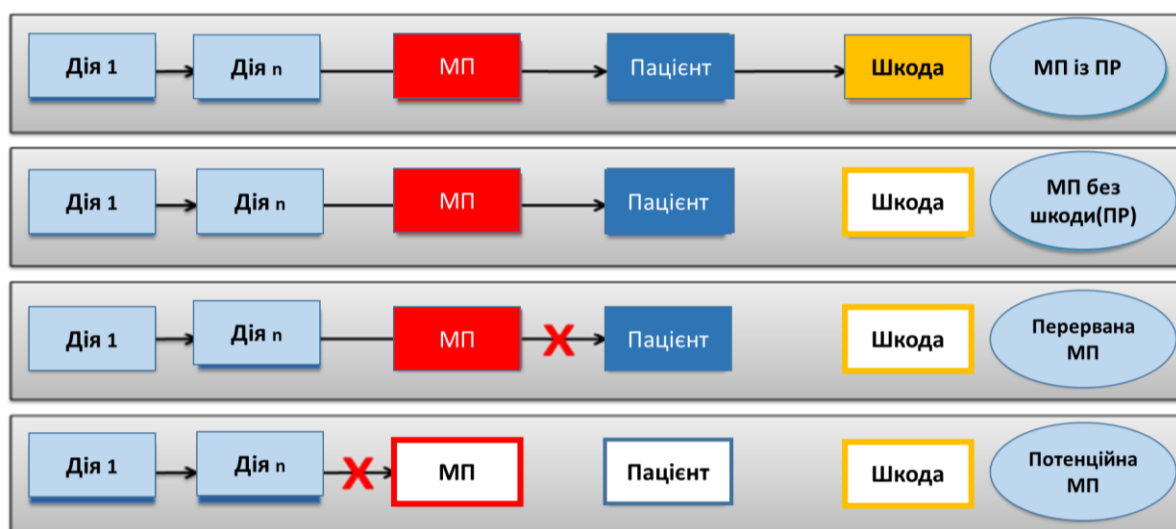


Рис. 3.16 Класифікація медикаментозних помилок, що використовується системою фармаконагляду (адаптовано авторами ¹⁰⁷, ema.europa.eu)

Проблеми якості та фальсифікації ліків у фармаконагляді

Фальсифікація і поширення фальсифікованих/неякісних ЛЗ належить до переліку найважчих злочинів проти громадського здоров'я, оскільки їх застосування може призвести до низки проблем: від недовіри до лікарів внаслідок безрезультативності лікування до смерті пацієнта. Відповідно до Кримінального кодексу України (Ст. 321-1) за вчинення цього злочину передбачене покарання у вигляді позбавлення волі. У випадках, коли такі дії спричинили смерть особи, особливо тяжкі наслідки або вчинені в особливо великих розмірах, передбачено можливість застосування найсуворішого покарання – довічного позбавлення волі. Однак, причинно-наслідковий зв'язок між вживанням неякісних/фальсифікованих ЛЗ та заподіянням шкоди життю або здоров'ю людини доволі складно встановити і довести, особливо в країнах, де відсутній належний правовий захист прав пацієнта на якісну медичну допомогу (у тому числі й в Україні). За даними ВООЗ, від 10% до 20% ЛЗ, які перебувають на фармацевтичному ринку України є неякісними або фальсифікованими ^{14, 28}.

Основними шляхами надходження на фармацевтичний ринок України фальсифікованих та неякісних ЛЗ є:

- контрабандне постачання ЛЗ;
- перепакування протермінованих ЛЗ;
- виробництво на безліцензійних підприємствах;
- продаж ЛЗ через кур'єрів, поштовий зв'язок, а також за допомогою мережі Інтернет;

- складний ланцюг постачання (розгалужена мережа дистрибуції).

Як правило, фальсифікують окремі серії найбільш рекламованих ЛЗ, що належать до нижчеперелічених фармакотерапевтичних груп:

- анальгетики та антипіретики;
- антисептичні та дезінфікуючі засоби;
- НПЗЗ;
- спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками;
- засоби, що застосовуються в кардіології;
- протимікробні засоби для системного застосування (антибіотики);
- комбіновані ЛЗ для застосування при кашлі та застудних захворюваннях;
- ЛЗ, що поліпшують травлення (включаючи ферменти).

Основними ознаками фальсифікованих/неякісних ЛЗ є:

- низька ціна;
- зміна органолептичних ознак ЛЗ (поява або відсутність специфічного смаку, запаху або кольору);
- зміна звичайної упаковки, різниця в упаковках того ж ЛЗ.

У разі сумніву щодо якості, споживач має право вимагати в аптечному закладі сертифікат якості на ЛЗ, що видається виробником, який згідно Порядку відпуску ЛЗ і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, затвердженого Наказом МОЗ України від 19.07.2005 № 360, має бути наданий у термін не більше ніж 1 доба ⁴⁵.

Інформація про виявлені та заборонені ЛЗ невідповідної якості публікується у режимі он-лайн на офіційному сайті Держлікслужби (www.dls.gov.ua) та у періодичних фахових виданнях. Якість ЛЗ, а також наявність фальсифікату можна перевірити на сайті [Ліки Контроль](#). Для цього потрібно спершу завантажити додаток Ліки Контроль на смартфон або планшет, а згодом у головному меню обрати «Контроль підробок» (рис. 3.17) ¹⁶,

28.

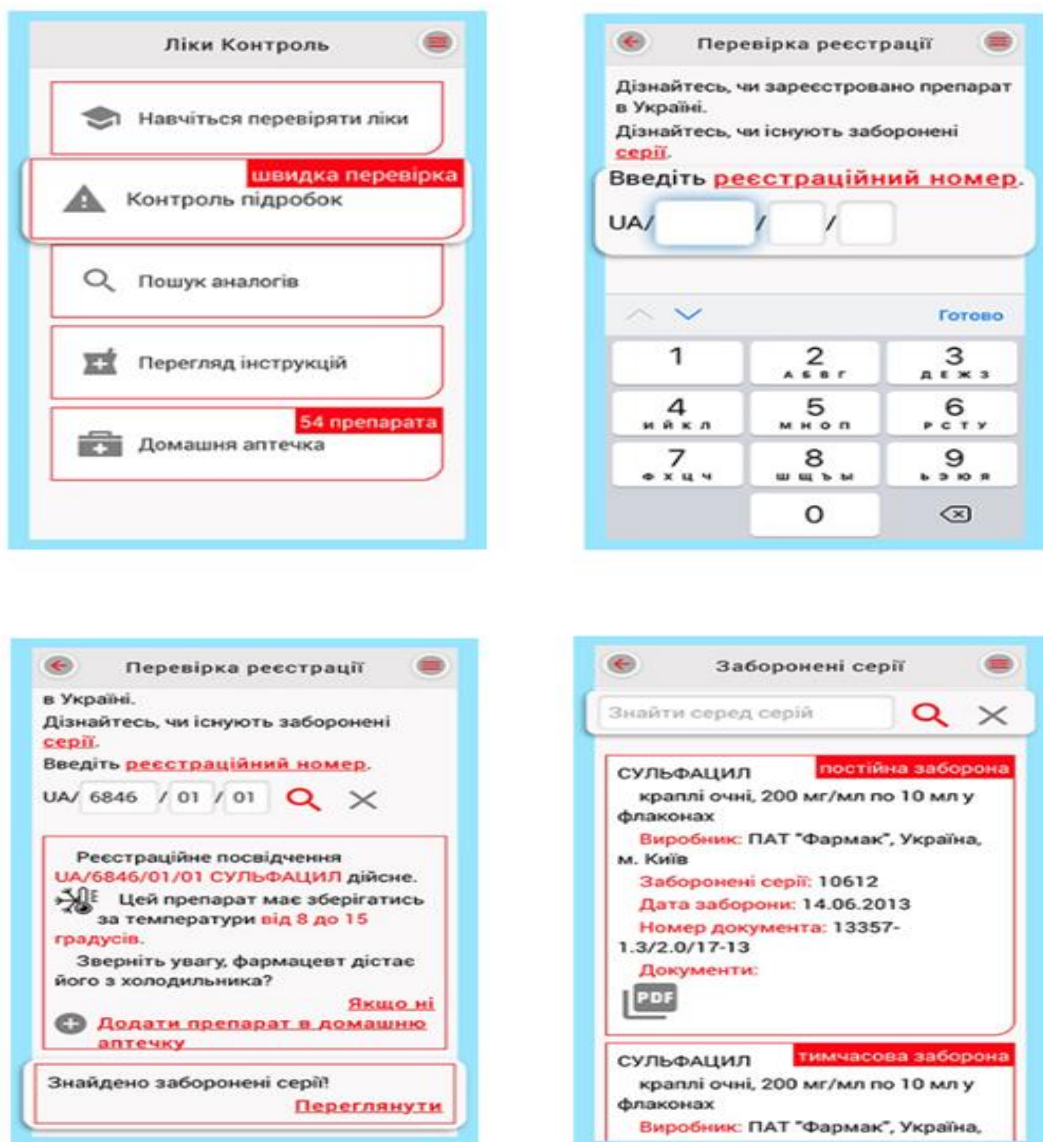


Рис. 3.17 Перевірка реєстрації ЛЗ та наявності заборонених серій ²⁸,
likicontrol.com.ua

Разом із тим, у додатку можна переглянути копію розпорядження про заборону застосування певної серії у форматі pdf ²⁸.

РОЗДІЛ 4

МЕНЕДЖМЕНТ КОМУНІКАЦІЙ ТА ІНФОРМУВАННЯ У ФАРМАКОНАГЛЯДІ

4.1. Фармаконагляд, засоби комунікації

Комунікація є сутністю управління. Основні функції менеджменту (планування, організація, керівництво та контроль) не можуть бути належно виконані без ефективної комунікації ¹⁵². Ключові типи комунікації представлено на рисунку 4.1 ¹⁰¹.

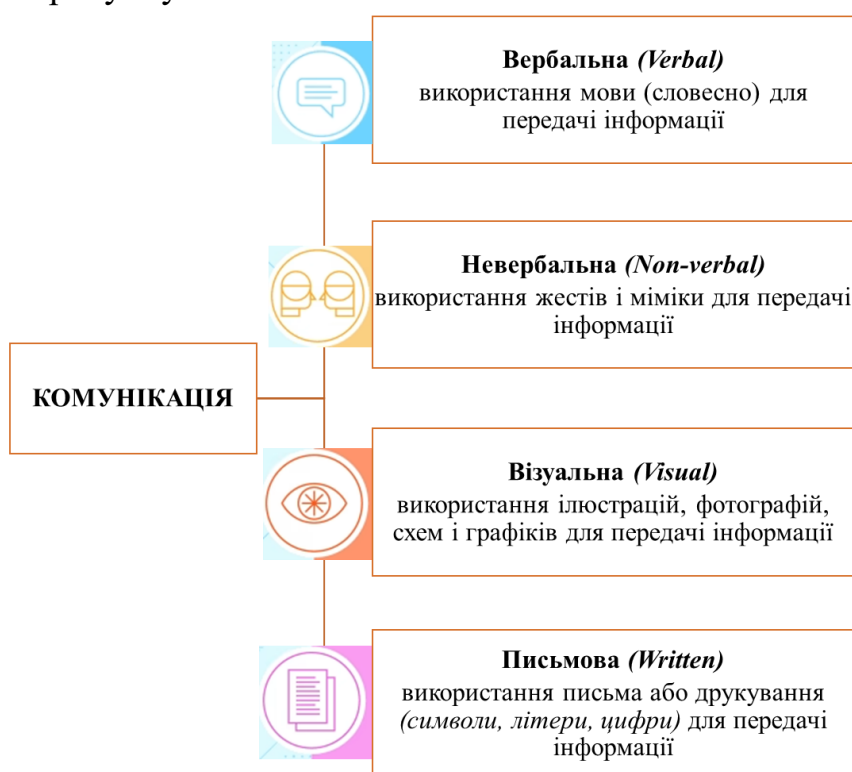


Рис. 4.1 Типи комунікації (адаптовано авторами ¹⁰¹, www.indeed.com)

В комунікативному процесі виділяють **4 базові елементи**:

- 1) відправник – особа, котра генерує ідеї або збирає інформацію та передає її;
- 2) повідомлення – власне інформація, закодована за допомогою символів;
- 3) канал – засіб передавання інформації;
- 4) отримувач – особа, котрій призначена інформація та яка інтерпретує її.

При обміні інформацією відправник і отримувач проходять кілька взаємопов'язаних етапів, які дозволяють їм зрозуміти вихідну ідею. До них

належать: зародження ідеї; кодування та вибір каналу; передавання; декодування^{23, 86}.

Процес ефективної комунікації з безпеки передбачає 4 етапи: 1) створення чіткого повідомлення, 2) його надсилання з підтвердженням отримання і розуміння, 3) подальше спонування до відповідних дій та 4) можливість зворотного зв'язку (рис. 4.2)⁹⁰.

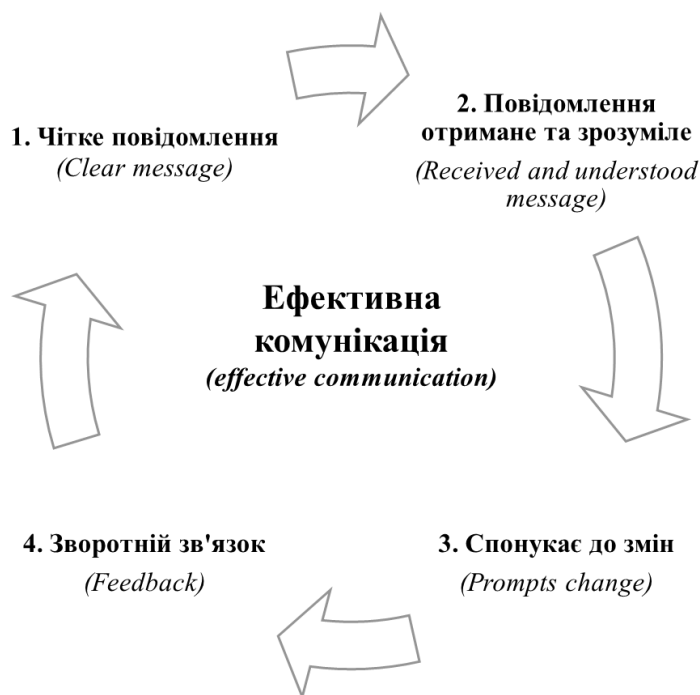


Рис. 4.2 Цикл ефективної комунікації (адаптовано авторами⁹⁰, slideplayer.com)

Надійні комунікаційні стратегії в такій складній сфері, як фармаконагляд, мають вирішальне значення. Законодавство з фармаконагляду включає низку документів для підтримання процесу комунікації з питань безпеки та його координації. Процес комунікації щодо важливої нової інформації з безпеки ЛЗ повинен враховувати думку та припущення зацікавлених сторін, включаючи пацієнтів та медичних працівників із належним врахуванням чинного законодавства^{44, 56}.

Метою комунікації з питань безпеки є:

- своєчасне надання підтвердженої інформації щодо ефективного та безпечного використання ЛЗ;
- сприяння змінам у практиках охорони здоров'я (включаючи самолікування);
- зміна ставлення, рішень і підходів стосовно використання ЛЗ;

- підтримка діяльності, спрямованої на мінімізацію ризику;
- сприяння прийняттю обґрунтованих рішень щодо раціонального використання ЛЗ^{44, 56, 112}.

Основними принципами комунікації з питань безпеки є^{44, 56}:

- необхідність комунікації щодо інформації з безпеки має відбуватися при здійсненні фармаконагляду та управлінні ризиками, включаючи оцінку ризику;
- належна координація та співпраця між різними сторонами, що комунікують із питань безпеки (наприклад, уповноважені органи, громадські організації та власники реєстраційних посвідчень);
- комунікація з питань безпеки повинна надавати **важливу, зрозумілу, точну та узгоджену інформацію** та досягати цільової аудиторії в потрібний час для імплементації необхідних дій;
- комунікація з питань безпеки має бути **результативною для відповідної аудиторії** (зокрема, пацієнтів або медичних працівників). Цьому сприятиме використання відповідної мови та врахування різних рівнів знань та потреби в інформації. При цьому не повинна страждати точність та узгодженість наданої інформації;
- інформація щодо ризиків повинна наводитись у контексті користі ЛЗ і включати наявну та важливу інформацію щодо серйозності, важкості, частоти, факторів ризику, часу початку, реверсивності потенційних ПР і, за можливості, передбаченого часу одужання;
- при здійсненні комунікації з питань безпеки слід зважати і враховувати можливі неточності. Це особливо важливо для нової інформації, яка часто розповсюджується в той час, коли уповноважений орган проводить її оцінку;
- при потребі має надаватися інформація щодо конкуруючих ризиків (зокрема про ризики при відмові пацієнта від лікування);
- при поданні кількісних показників із безпеки ЛЗ (зокрема, опис і порівняння ризиків, співвідношення користь/ризик) слід використовувати абсолютні значення, а не лише відносні, а також застосовувати рисунки та графіки для наочності представлення інформації;
- пацієнти та медичні працівники повинні, за можливості, отримувати консультацію, а повідомлення попередньо тестуватися на початковій стадії підготовки комунікації з питань безпеки, зокрема стосовно складних питань;

- процес комунікації з питань безпеки повинен доповнюватися новими додатковими даними, зокрема про вирішення питань безпеки або оновлення рекомендацій;
- необхідно оцінювати ефективність процесу комунікації з питань безпеки, (якщо це прийнятно та можливо);
- процес комунікації з питань безпеки повинен здійснюватися у відповідності до вимог щодо захисту особистих даних та конфіденційності.

При комунікації з питань безпеки необхідно, щоб усім учасникам цього процесу стали відомі ^{44, 56}:

- важлива інформація, що з'являється, стосовно будь-якого зареєстрованого ЛЗ, яка впливає на співвідношення користь/ризик ЛЗ за будь-яких умов використання;
- причина ініціювання комунікації з питань безпеки, що чітко роз'яснена цільовій аудиторії;
- будь-які рекомендації для медичних працівників і пацієнтів щодо того, як розглядати питання з безпеки;
- за необхідності, заява про домовленість між власником реєстраційного посвідчення та уповноваженим органом про надану інформацію з безпеки;
- відомості про будь-які зміни в інформації про ЛЗ;
- перелік посилань на літературу або посилання на джерело, де можна знайти детальнішу інформацію;
- нагадування про необхідність повідомляти про підозрювані ПР відповідно до національних систем спонтанних повідомлень.

При здійсненні процесу комунікації з питань безпеки **інформація, що надається, має бути об'єктивною і не повинна вводити в оману**. Інформація з безпеки не повинна включати будь-які дані або заяву, що може бути рекламою в рамках сфери дії розділу VIII Директиви 2001/83/ЄС ¹⁵.

Проблеми в комунікації з безпеки ЛЗ. На сприйняття інформації можуть впливати такі фактори, як погані обчислювальні навички, неточна мова та оформлення (як подається повідомлення про ризик). Медична грамотність є одним із найбільших викликів у комунікації. Як пацієнти, так і фахівці можуть мати труднощі з інтерпретацією, розумінням і/або запам'ятовуванням інформації про ризик пов'язаний з ЛЗ ¹³¹.

Менеджмент користі та ризику ЛЗ з боку пацієнтів включає:

- дотримання режимів лікування та рекомендацій;
- усвідомлення важливих ризиків і заходів, які необхідно вжити;
- повідомлення про будь-які побічні ефекти ЛЗ своєму лікарю, фармацевту та/або державному компетентному органу ¹³¹.

Основні канали комунікації з питань безпеки у фармаконагляді представлені на рисунку 4.3:



Рис. 4.3 Канали комунікації з питань безпеки (авторська розробка за джерелом ⁵⁶, dec.gov.ua)

1. **Пряма комунікація з медичними працівниками (*Direct healthcare professional communication, DHPC*)** – це комунікаційне втручання, за допомогою якого власник реєстраційного посвідчення або уповноважений орган передає важливу інформацію з безпеки безпосередньо конкретним медичним працівникам, щоб повідомити їх про необхідність вжити певні дії або адаптувати свою практику стосовно ЛЗ ⁵⁶. Власники реєстраційних посвідчень на ЛЗ, за погодженням з ЕМА та Національним уповноваженим органом ЄС (в Україні – ДЕЦ) повідомляють медичних працівників про ризики ЛЗ (рис. 4.4; рис.4.5) ^{27, 88}.

Direct Healthcare Professional Communication

Metamizole: Risk of drug-induced liver injury

Dear Healthcare Professional,

Marketing authorisation holders of metamizole-containing medicinal products in agreement with the European Medicines Agency (EMA) and the <National Competent Authority> would like to inform you of the following:

Summary

- **Cases of drug-induced liver injury (DILI) with metamizole have been reported**
- **Advise patients:**
 - **on how to recognise early symptoms suggestive of drug-induced liver injury,**
 - **to stop the use of metamizole should such symptoms occur, and to seek medical assistance in order to assess and monitor liver function.**
- **Metamizole should not be reintroduced in patients with an episode of hepatic injury during treatment with metamizole, for which no other cause of liver injury has been determined.**

Рис. 4.4 Приклад *DHPC* про ризики метамізолу в ЄС⁸⁸, www.ema.europa.eu

The screenshot shows the DEC website interface. At the top, there is a search bar and navigation links for 'ONLINE КОНСУЛЬТАЦІЯ' and 'ЗАПОБІГАННЯ КОРУПЦІЇ'. Below the navigation bar, there are links for 'ГОЛОВНА', 'ЗАЯВНИКАМ', 'ЛІКАРЯМ', 'ПАЦІЄНТАМ', and 'НАВЧАЛЬНА ПЛАТФОРМА'. The main content area displays a DHPC for 'МОКСИФЛОКСАЦИН-ТЕВА_ЛЕВОФЛОКСАЦИН-ТЕВА'. The DHPC is dated 11.01.2021 and has been updated on 11.01.2021. It includes a 'Завантажити' (Download) button and a 'Відкрити' (Open) button. The DHPC text is in Ukrainian and discusses the risk of liver injury associated with the use of Moxifloxacin and Levofloxacin. The page also features a sidebar with a 'ФАРМАКОНАГЛЯД (ЛІКАРЯМ)' (Pharmacovigilance for Doctors) section, which includes links to 'Актуальна інформація з безпеки лікарських засобів' (Current information on drug safety), 'Нормативно — правові акти здійснення фармаконагляду' (Regulatory — legal acts of pharmacovigilance), and 'Представники Центру з питань фармаконагляду в адміністративно — територіальних одиницях України' (Representatives of the Center for pharmacovigilance in administrative — territorial units of Ukraine).

Рис. 4.5 Приклад *DHPC* про ризики моксифлоксацину в Україні²⁷,

www.dec.gov.ua

2. Документи непрофесійною мовою (*Documents in lay language*) – комунікаційні матеріали, викладені непрофесійною мовою (зокрема, використання формату питання-відповіді) допомагають пацієнтам та пересічним громадянам зрозуміти науковий доказ та регуляторні дії стосовно питань безпеки. Документи, викладені непрофесійною мовою повинні містити рекомендації уповноваженого органу та пораду щодо мінімізації ризиків для пацієнтів і медичних працівників стосовно питання з безпеки, та супроводжуватися відповідною додатковою інформацією. Документи, викладені непрофесійною мовою, як правило, є корисними для громадськості,

та її представників, які зацікавлені в предметі розгляду, але не мають наукового або регуляторного досвіду. Також необхідно надати посилання, де безпосередні читачі зможуть знайти інші матеріали з детальнішою інформацією ⁵⁶.

3. Прес-комунікація, що включає прес-релізи та прес-брифінги (*Press communication that includes press releases and press briefings*) – комунікація з питань безпеки з представниками преси, призначена головним чином для журналістів. Уповноважені органи можуть надсилати прес-релізи безпосередньо журналістам, додатково оприлюднюючи їх на своїх веб-сайтах. Це гарантує, що журналісти додатково до отриманої інформації з інших джерел отримують відомості, що узгоджуються з науковою оцінкою уповноваженого органу. Взаємодія із засобами масової інформації є важливим способом звернутися до ширшої аудиторії, а також посилити довіру до регуляторної системи. Прес-релізи можуть створюватися та публікуватися власниками реєстраційних посвідчень і відображати їх позицію стосовно питання безпеки, при цьому мають містити посилання на будь-яку регуляторну дію, що вжита уповноваженим органом ⁵⁶.

4. Веб-сайти (*Websites*) – ключовий засіб для громадськості (включаючи пацієнтів і медичних працівників) для активного пошуку в Інтернеті певної інформації про ЛЗ. Уповноважені органи, а також власники реєстраційних посвідчень повинні гарантувати, що інформація з безпеки, оприлюднена на веб-сайтах, які вони контролюють, легкодоступна та зрозуміла громадськості. Інформація на веб-сайтах повинна постійно оновлюватися. Сучасне законодавство з фармаконагляду передбачає створення веб-порталу ЛЗ ЄС, який буде містити інформацію про всі ЛЗ, що зареєстровані в ЄС. Цей веб-портал стане ключовим засобом для повідомлення нової інформації з безпеки громадянам ЄС та буде містити інформацію всіма офіційними мовами ЄС. Кожна країна ЄС повинна встановлювати та підтримувати національний веб-портал ЛЗ, який буде посилатися на веб-портал ЛЗ ЄС. До тих пір, поки веб-портал повністю не встановлений та не введений у дію, веб-сайт ЕМА буде діяти як внутрішня платформа для інформування стосовно важливої нової інформації з безпеки ⁵⁶.

5. Інші веб-комунікації (*Other web-based communications*) – використання новіших і швидших каналів комунікації, зокрема соціальних мереж ⁵⁶.

6. Бюлетені та інформаційні листи (*Bulletins and newsletters*). Завдяки бюлетеням та інформаційним листам на регулярній основі можна надавати нову інформацію про ЛЗ та їхню безпеку та ефективність. Уповноважені органи

можуть охопити широку аудиторію завдяки цим інструментам, використовуючи інтернет-технології та інші існуючі засоби ⁵⁶.

7. Комунікація між уповноваженими органами (*Inter-authority communication*) – документи, підготовлені уповноваженими органами, щоб допомогти своїм власним співробітникам відповідати на зовнішні запити або комунікувати між собою з конкретних питань безпеки ⁵⁶.

8. Відповіді на запити громадськості (*Responses to public inquiries*) Уповноважені органи та власники реєстраційних посвідчень повинні мати системи для відповіді на запити про ЛЗ, що надходять від окремих членів громадськості. Відповіді повинні враховувати інформацію, що є загальнодоступною, та містити відповідні рекомендації для пацієнтів та медичних працівників, які розроблені уповноваженими органами. Якщо питання стосуються окремої рекомендації щодо лікування, пацієнтам необхідно рекомендувати звернутися до лікаря ⁵⁶.

9. Наукові журнали та публікації професійних організацій (*Scientific journals and professional bodies' publications*) – висвітлення важливих питань із безпеки у наукових і професійних виданнях ⁵⁶.

Комунікації з питань безпеки вважаються ефективними, якщо надану інформацію отримує та розуміє цільова аудиторія настільки, наскільки це було заплановано, підтвердженням чого є здійснення цією аудиторією відповідних дій. Необхідно застосувати певні механізми для визначення ефективності комунікацій, що орієнтовані на чітко визначені цілі. Вимірювання ефективності дозволяє врахувати недоліки комунікації та допомагає прийняти рішення щодо визначення пріоритетів та адаптування засобів і практик для задоволення потреб цільової аудиторії ^{44, 56, 112}.

У ВООЗ Центром моніторингу Уппсала створено веб-платформу [Vigimed](#) з метою стимулювання дискусій і сприяння швидкому обміну інформацією стосовно ПР та безпеки ЛЗ між Національними центрами фармаконагляду. Фактично, [Vigimed](#) – це всесвітня група обговорень (дискусій) електронною поштою. Членство обмежене особами, які дотичні до фармаконагляду або до регуляторних органів країн-учасниць. Деякі співробітники Центру моніторингу Уппсала і штаб-квартири ВООЗ також є в списку членів *Vigimed*. Електронні повідомлення здебільшого стосуються оголошень або запитань/відповідей. Потік сповіщень не модерується, тобто, немає ручного фільтра між поданням повідомлення та його розповсюдженням серед членів списку. Завдяки повному зберіганню всіх повідомлень у системі *Vigimed*, її також можна використовувати як унікальне джерело інформації щодо фактичної щоденної

практики фармаконагляду, процедур і обговорень у вирішенні проблем і прийнятті рішень стосовно безпеки ЛЗ^{111, 132}.

4.2. Фармаконагляд, джерела інформації

Інформація про медикаменти має важливе значення для розширення можливостей пацієнтів і споживачів ліків щодо їх ефективного, коректного та безпечного застосування. Існує широкий спектр джерел інформації, доступний для споживачів ЛЗ. Доступність, об'єктивність, точність фармацевтичної інформації важлива як для пацієнтів, так і лікарів, фармацевтів, середнього медичного персоналу, медичних регулюючих органів, а також фармацевтичної промисловості^{56, 57}.

У фармаконагляді до первинних джерел інформації належать: бази даних (БД) спонтанних повідомлень, епідеміологічні БД; вторинних – звіти/рішення, бюлетні (друкована чи електронна версії); третинних – посібники з питань фармаконагляду, навчальні курси тощо (рис. 4.6)⁵⁶.



Рис. 4.6 Класифікація джерел інформації у фармаконагляді (авторська розробка за джерелом⁵⁶, www.dec.gov.ua)

За способом публікації джерела поділяють на: 1) неперіодичні, 2) періодичні, 3) із невстановленою періодичністю. **Неперіодичні джерела** – це книги, посібники, підручники, дисертаційні роботи або збірники праць. Позначаються кодом *ISBN* (*International Standart Book Number*, *Міжнародний стандартний номер книги*), який є унікальним числовим виразом для кожної книги і слугує для міжнародної ідентифікації. **Джерела з невстановленою періодичністю** виходять із невизначеним часовим інтервалом, переважно як серія публікацій, мають також присвоєний код *ISBN*. **Періодичні джерела** (журнали, спеціалізовані монотематичні збірники статей) публікуються з

певною періодичністю, мають характерні ознаки (обкладинка, спеціалізований напрям тощо). Такі джерела мають присвоєний код *ISSN (International Standard Serial Number, Міжнародний стандартний серійний номер)* ⁶⁰.

За доступністю інформаційні джерела поділяються на: опубліковані, неопубліковані, стародавня література, фірмова література. Серед опублікованих джерел виділяють публікації, яким було присвоєно код *ISBN* або *ISSN*. Неопубліковані джерела, зазвичай, не мають *ISBN* або *ISSN*. До цієї категорії належать дипломні й дисертаційні роботи ⁶⁰.

Забезпечення сучасною, об'єктивною і ефективною інформацією щодо безпеки ЛЗ пацієнтів і споживачів ЛЗ є одним із пріоритетних завдань фармаконагляду. Отож, на сучасному етапі розвитку ОЗ слід приділяти більше уваги координації інформаційних ресурсів про ЛЗ та підвищенню їх якості.

Мета надання інформації про ЛЗ полягає у досягненні безпечного та ефективного їх застосування пацієнтами, зокрема через надання чітких, зрозумілих і доступних рекомендацій про можливі ризики в лікуванні ⁵⁶.

Джерела для моніторингу інформації щодо безпеки ЛЗ для заявників, медичних фахівців ⁵⁶:

- Перелік медичних і фармацевтичних науково-практичних видань (вітчизняні та іноземні).
- Електронні ресурси – перелік офіційних веб-сайтів МОЗ, МОН, ВООЗ, національних науково-дослідних установ, бібліотек тощо.
- Предметно-тематичні каталоги – перелік міжнародних бібліотек та БД доказової медицини ([Medline](#), [PubMed Central](#), [Cochrane Library](#) тощо).
- Перелік заходів, які зазначені в Реєстрі з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що затверджений МОЗ України та Національною Академією медичних наук України.
- Нормативно-правові акти, що стосуються безпеки застосування ЛЗ – постанови Кабінету Міністрів України, накази МОЗ України, розпорядження Державної служби України з ЛЗ, оновлені інструкції для медичного застосування ЛЗ, тощо.

Джерела інформації, які рекомендується моніторувати регулярно ⁵¹:

1. Офіційні сайти [МОЗ України](#), [ДЕЦ](#), [Державна служба України з ЛЗ та контролю за наркотиками](#), [Національна Служба Здоров'я України](#);
2. [Державний реєстр ЛЗ](#);
3. Офіційні сайти міжнародних регуляторних агентств:
 - [European Medicines Agency, EMA](#) (Європейське агентство з ЛЗ) ⁹⁴, www.ema.europa.eu;



MEDICINES | COMMITTEES

Highlights of the Safety Committee: February 2023



PAEDIATRIC | REPORT

Supporting development of medicines for children



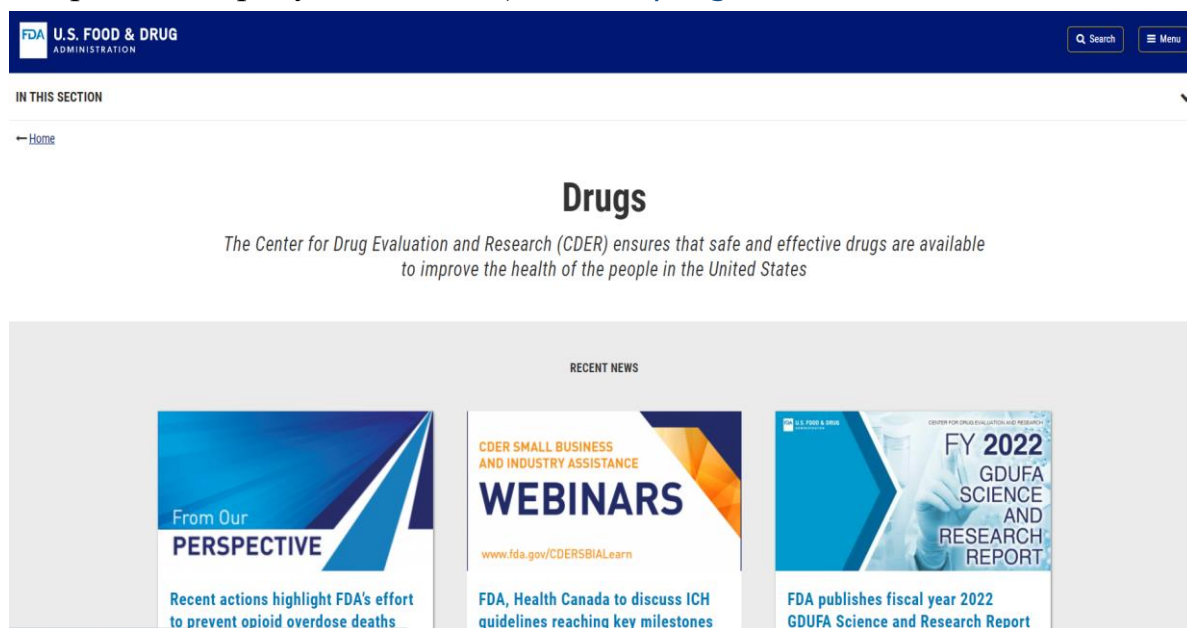
CLINICAL TRIALS | REGULATORY

Multi-stakeholder platform to improve clinical trials



EXTENDED MANDATE | REGULATORY

- [Food and Drug Administration, FDA](#) (Агентство з контролю за ЛЗ та харчовими продуктами США)⁹⁷, www.fda.gov:



U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

IN THIS SECTION

[Home](#)

Drugs

The Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ensures that safe and effective drugs are available to improve the health of the people in the United States

RECENT NEWS

From Our PERSPECTIVE

Recent actions highlight FDA's effort to prevent opioid overdose deaths

CDER SMALL BUSINESS AND INDUSTRY ASSISTANCE WEBINARS

www.fda.gov/CDERSBIALearn

FDA, Health Canada to discuss ICH guidelines reaching key milestones

FY 2022 GDUFA SCIENCE AND RESEARCH REPORT

FDA publishes fiscal year 2022 GDUFA Science and Research Report

- [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA](#) (Агентство з регулювання обігу ЛЗ і виробів медичного призначення Великої Британії)¹¹⁷, www.gov.uk:

Home > Organisations



Medicines & Healthcare products
Regulatory Agency

[Alerts, recalls and safety information: medicines and medical devices](#)

[Drug Safety Update](#)

[Yellow Card: Report a problem with a medicine or medical device](#)

[Marketing authorisations and licensing guidance](#)

[Product information about medicines](#)

[Medical devices regulation and safety](#)

[Latest information for patients](#)

[MHRA guidance on coronavirus \(COVID-19\)](#)

[About MHRA](#)

[Have your say: we want to hear from healthcare professionals](#)

[All MHRA services and information](#)

– [Health Canada](#) (Міністерство охорони здоров'я Канади) ¹⁰², www.canada.ca:



Government
of Canada

Gouvernement
du Canada

Search Canada.ca



MENU

[Canada.ca](#) > [Departments and agencies](#)

Health Canada

Health Canada is responsible for helping Canadians maintain and improve their health. It ensures that high-quality health services are accessible, and works to reduce health risks.

We are a federal institution that is part of the [Health portfolio](#).

Follow:



Latest



[Working together to improve health care for Canadians.](#)

[2023-02-07 23:29]

[The Government of Canada will hold a technical briefing on health system funding](#)

– [Therapeutic Goods Administration, TGA](#) (Агентство з контролю за ЛЗ та виробами медичного призначення Австралії) ¹⁴³, www.tga.gov.au:



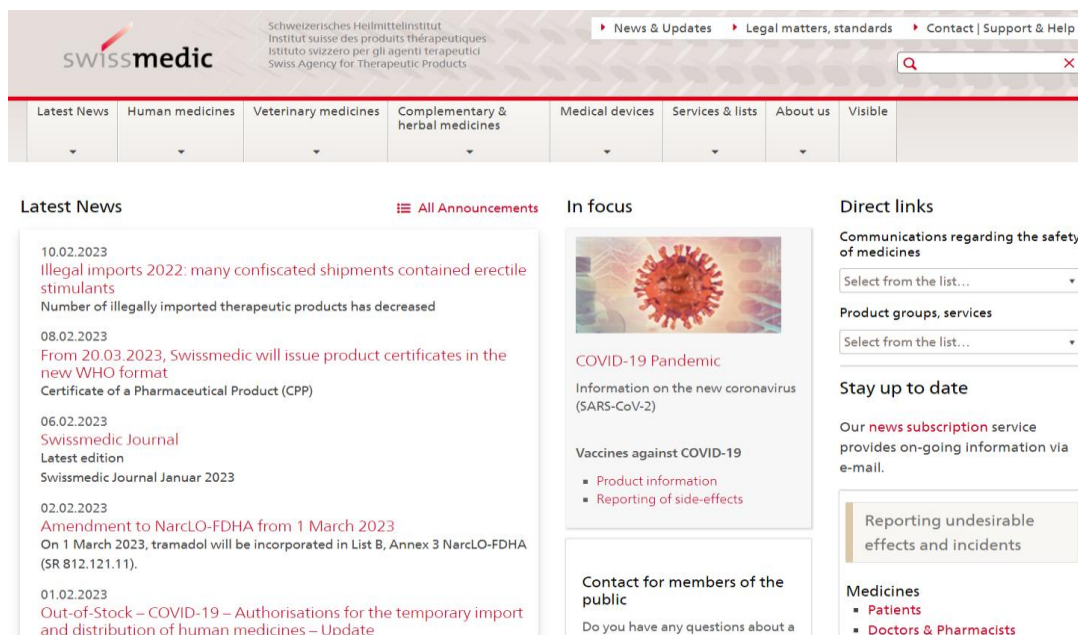
[Products we regulate](#) [Product safety](#) [How we regulate](#) [Guidance and resources](#)

Therapeutic Goods Administration (TGA)

We are Australia's government authority responsible for evaluating, assessing and monitoring products that are defined as therapeutic goods. We regulate medicines, medical devices and biologicals to help Australians stay healthy and safe.



- [Swiss Agency for Therapeutic Products \(Swissmedic\)](#) (Агентство з ЛЗ Швейцарії)¹⁴⁰, www.swissmedic.ch:

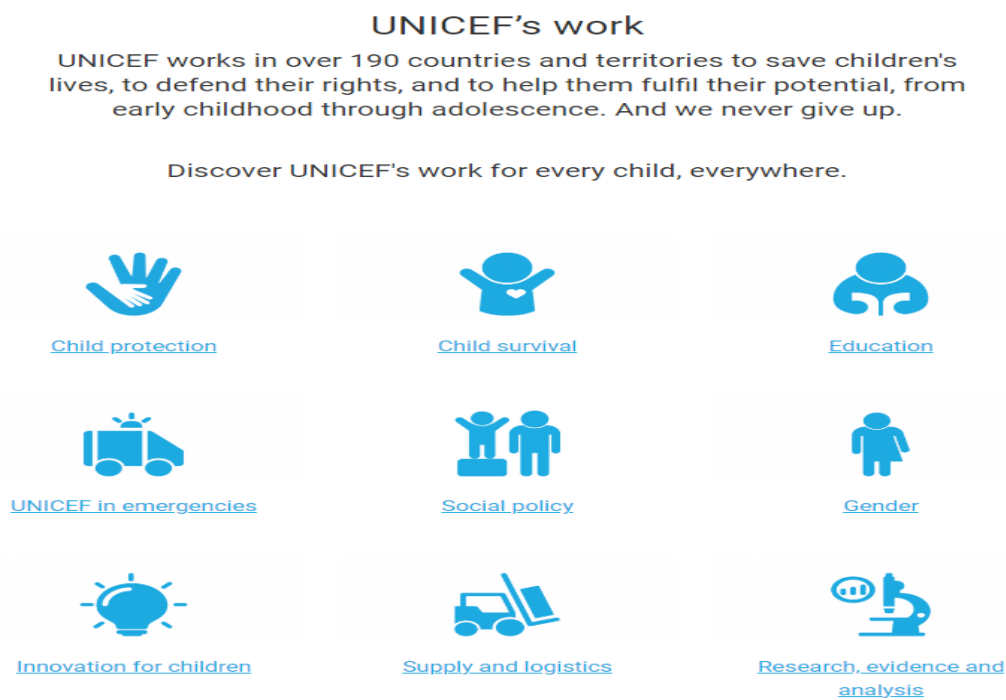


The screenshot shows the Swissmedic website. The header includes the logo, the name in multiple languages (Schweizerisches Heilmittelinstitut, Institut suisse des produits thérapeutiques, Istituto svizzero per gli agenti terapeutici, Swiss Agency for Therapeutic Products), and navigation links for News & Updates, Legal matters, standards, and Contact | Support & Help. A search bar is also present. Below the header is a horizontal menu with categories: Latest News, Human medicines, Veterinary medicines, Complementary & herbal medicines, Medical devices, Services & lists, About us, and Visible. The main content area is divided into three columns. The 'Latest News' column lists several updates from February 2023, including information on illegal imports, product certificates, the Swissmedic Journal, and amendments to the NarcLO-FDHA. The 'In focus' column features a section on the COVID-19 Pandemic with information on the new coronavirus and vaccines. The 'Direct links' column provides links for communications regarding the safety of medicines, product groups, services, and staying up to date with news subscriptions. It also includes a section for reporting undesirable effects and incidents, and a link to the medicines section for patients and doctors/pharmacists.

- [Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA](#) (Агентство з контролю за ЛЗ та виробами медичного призначення Японії)¹²⁴, www.pmda.go.jp/english/:



– [UNICEF](http://www.unicef.org) (IOHICEΦ) ¹⁴⁶ www.unicef.org:



– [World Health Organization, WHO](http://www.who.int) (BOO3) ¹⁵³, www.who.int:



4. офіційні сайти виробників/заявників оригінальних/референтних ЛЗ;
5. інші доступні джерела інформації.

Окрім того, для допомоги фармацевтичним і дослідницьким організаціям, розроблено український стартап *DrugCard* – електронна платформа фармаконагляду, що здійснює автоматизований моніторинг медичної літератури та аналіз даних про ПР ЛЗ. Пошук інформації здійснюється не лише серед веб сторінок, але й серед *doc\docx, pdf* файлів (навіть сканованих) і зображень⁸⁹.

Джерела інформації про ЛЗ для пацієнтів і споживачів

Існує низка джерел інформації про ЛЗ, доступних для громадськості, зокрема:

- Усна інформація (від фахівців у галузі ОЗ).
- Письмова інформація, зокрема, маркування та листівки з інструкціями щодо застосування ЛЗ, анотація-вкладиш.
- Письмова інформація від професійних організацій медико-санітарної допомоги, медичних організацій, фармацевтичних компаній та інших організацій, які взаємодіють із пацієнтами.
- Веб-сайти, які надають інформацію про ЛЗ або стани здоров'я.
- Цифрові ресурси, зокрема мобільні додатки про здоров'я (*m-health*) та інформація із соціальних мереж (*Twitter, Facebook* або *YouTube* тощо)⁵⁶.

Підтримка розвитку високоякісної письмової інформації про ЛЗ

Недостатня грамотність, наявність пацієнтів з обмеженими можливостями (глухонімота, сліпота тощо) є поширеною проблемою світового масштабу, де обізнаність у питаннях здоров'я (ступінь з яким населення має можливість отримувати, обробляти і розуміти основну інформацію, необхідну для прийняття рішення щодо лікування) різниться як всередині країни, так і

міжнаціонально. Ці відмінності потрібно враховувати при розробці відомостей про ЛЗ, особливу увагу слід звертати на застосування спеціальних форматів повідомлень, зокрема використання великого розміру шрифту, піктограм, аудіо версії, шрифту Брайля, а також змішаних методів (письмові та аудіо-візуальні)⁵⁷.

Роль фармацевтів. Фармацевтам необхідно використовувати інноваційні підходи у спілкуванні з населенням, щоб забезпечити дієвість та ефективність інформаційних, освітніх і цифрових ініціатив. Фармацевт має відігравати провідну роль у забезпеченні громадськості, пацієнтів і працівників сфери охорони здоров'я надійною, об'єктивною, зрозумілою, некомерційною і правдивою письмовою та усною інформацією про ЛЗ. Оскільки пацієнти все частіше отримують інформацію з мережі Інтернет і через цифрові пристрої (зокрема, смартфони), фармацевт може виступати в ролі консультанта з питань здоров'я та інформації, пов'язаної з фармакотерапією, а також допомагати у виборі надійних джерел інформації про ліки, якими користуються пацієнти, їх родичі та/або близькі, опікуни. Тож, фармацевти повинні бути належним чином підготовані та мати доступ до неупередженої клініко-фармацевтичної інформації^{33, 57}.

Стратегічний розвиток забезпечення інформації про ЛЗ⁵⁷

Стратегічний розвиток забезпечення інформації про ЛЗ часто входить до складу національних стратегій щодо ЛЗ, планів дій чи роботи фармакологічних інспекцій. Досвід фармацевтів у рамках спільної, міжпрофесійної / міждисциплінарної команди має важливе значення для розробки і впровадження стратегій інформування про ЛЗ в рамках національної політики з ЛЗ в галузі охорони здоров'я. Стратегія надання інформації про ліки повинна здійснюватися на національному рівні і передбачати розробку керівних принципів для підвищення доступності та якості інформації про ЛЗ. Стратегія має базуватися на доказах, а також висвітлювати питання, які потребують подальших досліджень.

Потенційні результати стратегічного розвитку забезпечення інформацією про ЛЗ⁵⁷

Стратегічний розвиток забезпечення інформацією про ЛЗ призведе до багатьох коротко-, середньо- та довгострокових результатів.

Короткострокові результати передбачають⁵⁷:

- покращення взаємодії між пацієнтами, фармацевтами та іншими фахівцями в галузі охорони здоров'я;
- вищу поінформованість пацієнтів щодо ліків до, під час і після приймання ЛЗ та пов'язаних із ними ризиків, переваг і необхідних дій;

- поліпшення дотримання рекомендацій щодо лікування;
- розширення співпраці та взаємодії всіх сторін, дотичних до процесу фармакотерапії;
- поширення інформації про ліки.

Середньострокові результати передбачають ⁵⁷:

- поліпшене, безпечне та відповідальне самолікування;
- набуття досвіду осіб, які надають медичні послуги та покращення результатів лікування пацієнтів;
- підвищення мотивації пацієнта брати активну роль у своєму лікуванні;
- покращення зв'язку між пацієнтом і медичними працівниками, сприяння відповідальному самолікуванню;
- поліпшення зв'язку між фармацевтами, лікарями та іншими медичними працівниками;
- розробка інформаційних інструментів для забезпечення ефективного обміну інформацією;
- покращення доступу до надійної та високоякісної інформації;
- посилення фармаконагляду і просування безпечного та належного використання ЛЗ в рамках надання медичної допомоги та лікування;
- для системи охорони здоров'я загалом: підвищення довіри населення, ефективності витрат завдяки розвитку високоякісного, послідовного надання інформації на національному рівні, а також зміцнення партнерських зв'язків між постачальниками послуг, що забезпечуються законом і незалежним сектором.

Довгострокові результати передбачають ⁵⁷:

- підвищення дотримання пацієнтом схем лікування і його стану здоров'я;
- покращення рівня самодопомоги та самолікування;
- покращення грамотності пацієнтів у галузі охорони здоров'я, зниження нераціонального використання ліків, поліпшення показників здоров'я пацієнта, а також зниження витрат на охорону здоров'я.

На цьому тлі, міжнародна фармацевтична федерація (*International Pharmaceutical Federation, FIP*) рекомендує ⁵⁷:

- Забезпечувати надійною інформацією про ЛЗ медичних працівників (зокрема, інструкціями для медичного застосування ЛЗ) і споживачів ЛЗ (зокрема, листівками, розробленими на основі відповідної інструкції). Ця інформація повинна регулярно оновлюватися і базуватися на сучасних доказах, отриманих в результаті клінічних випробувань.
- Надавати інформацію про переваги лікування (зокрема, кількість, необхідна для лікування, *Number needed to treat, NNT*) і ризики (кількість, яка

нанесе шкоду, *Number needed to harm, NNH*), а також інформацію щодо ризиків побічних ефектів, щоб дозволити споживачам ЛЗ і медичним працівникам прийняти правильне рішення стосовно фармакотерапії.

– Долучати споживача ліків до переліку ключових зацікавлених сторін при розробці інформації про ЛЗ.

– Розробляти письмову інформацію щодо ЛЗ (наприклад, анотація-вкладиш), зрозумілу для пацієнтів всіх рівнів медичної грамотності. Будь-яка розроблена інформація також повинна бути оцінена кінцевими споживачами ліків, щоб переконатися, що вона досягає своєї мети.

– Дотримуватися чинних правил щодо маркетингу ЛЗ і визначати різницю між офіційною інформацією про ЛЗ та рекламою.

– Використовувати інноваційні способи і форми поширення інформації про ліки, що будуть ефективними для споживачів ЛЗ, а також доступними для осіб, які потребують особливої уваги.

4.3. Фармаконагляд та громадське здоров'я

Системи громадського здоров'я, зазвичай, визначаються як «усі державні, приватні та добровільні організації, що роблять внесок у надання основних послуг громадського здоров'я в межах юрисдикції». Ця концепція гарантує, що внесок усіх суб'єктів у здоров'я та благополуччя громади чи держави визнається при оцінці надання послуг громадського здоров'я^{134, 142}.

Система громадської охорони здоров'я включає:

- органи охорони здоров'я на державному та місцевому рівнях;
- постачальники медичних послуг;
- органи громадської безпеки;
- обслуговування та благодійні організації;
- освітні та молодіжні організації;
- організації, пов'язані з відпочинком і мистецтвом;
- економічні та благодійні організації;
- екологічні установи та організації¹⁴².

Центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у галузі охорони здоров'я, спрямовує здійснення оперативних функцій громадського здоров'я центрами контролю і профілактики хвороб, головною експертною установою в сфері громадського здоров'я, органами виконавчої влади та місцевого самоврядування, іншими суб'єктами господарювання, які залучаються до надання послуг у сфері

громадського здоров'я. Модель вітчизняної системи громадського здоров'я наведено на рисунку 4.7 ²⁹.

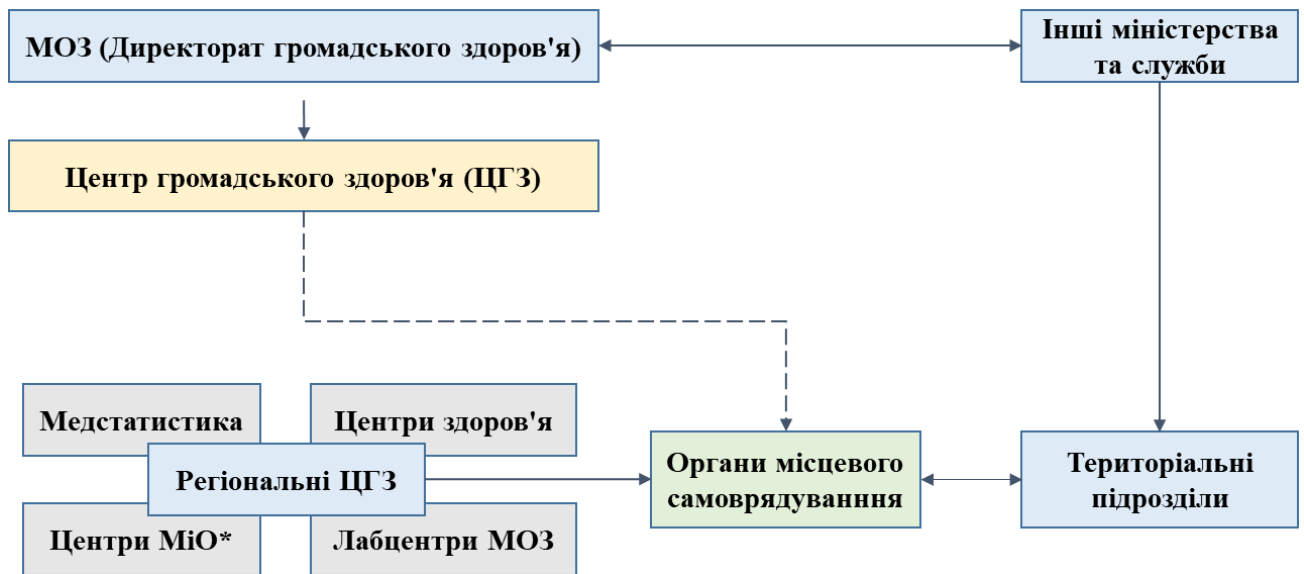


Рис. 4.7 Модель вітчизняної системи громадського здоров'я ²⁹, mvs.gov.ua

*Примітка: *Центр МiО – Український центр моніторингу та оцінки виконання програмних заходів із протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та туберкульозу ⁴⁹.*

Основною метою громадського здоров'я є поліпшення здоров'я і якості життя населення шляхом профілактики та лікування захворювань, інших фізичних і психічних станів, що забезпечується завдяки епідеміологічному нагляду за випадками, індикаторами здоров'я та шляхом пропаганди здорового способу життя. Прикладами загальних заходів громадського здоров'я є заохочення до миття рук, грудного вигодовування, проведення вакцинації, розповсюдження презервативів для боротьби з поширенням захворювань, що передаються статевим шляхом тощо ^{10, 48, 49}.

Сучасне громадське здоров'я це робота багатопрофільних бригад громадського здоров'я, включно із фахівцями, які спеціалізуються в цій сфері, зокрема: сімейні лікарі, інфекціоністи, психологи, епідеміологи, біостатисти, мікробіологи, посадові особи із санітарного стану навколишнього середовища / інспектори громадського здоров'я, фармацевти, стоматологи, медичні сестри, дієтологи і нутриціологи, ветеринари, інженери, юристи у галузі громадського здоров'я, соціологи, спеціалісти із розвитку громад, експерти із комунікації, біоетики тощо ^{10, 48, 49}.

Структура регіонального рівня та розподіл повноважень у вітчизняній системі громадського здоров'я представлено на рисунках 4.8-4.9 ²⁹.

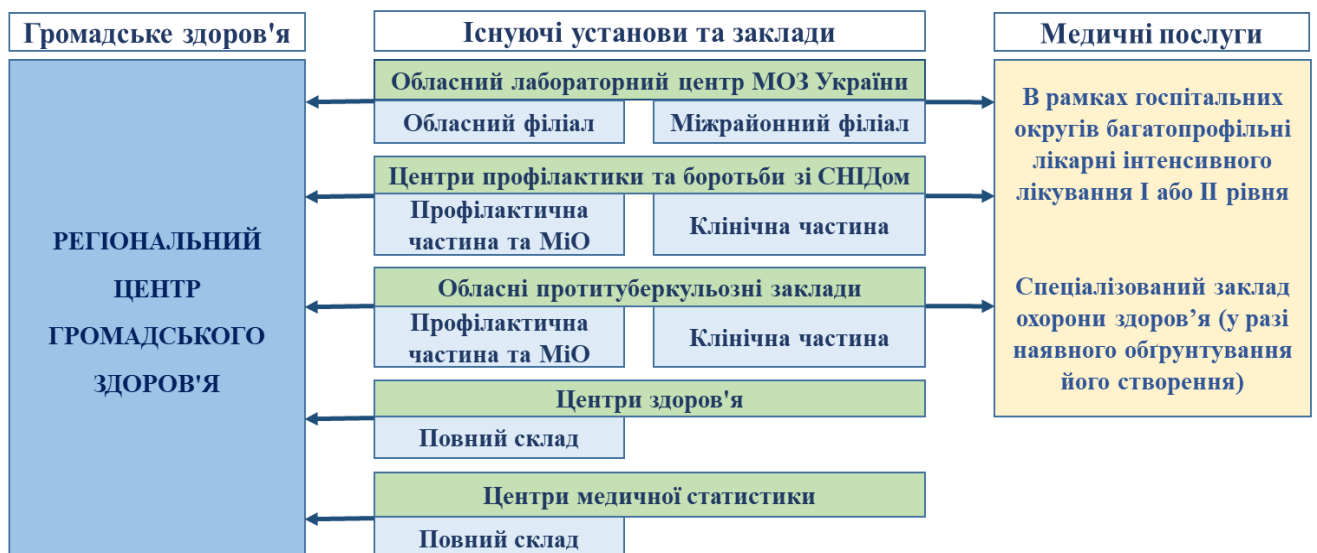


Рис. 4.8 Структура регіонального рівня громадського здоров'я ²⁹, mvs.gov.ua

Національний рівень	- Визначення пріоритетів громадського здоров'я - Біобезпека - Розробка та моніторинг державних програм	- Епіднагляд - Реагування на надзвичайні ситуації національного значення - Керівництво зі створення регіональних центрів
Регіон	- Створення регіональних центрів - Регіональні програми громадського здоров'я - Координація дій у сфері громадського здоров'я - Моніторинг	- Реагування на надзвичайні ситуації регіонального значення - Формування баз даних про стан здоров'я та аналіз - Регіональні інформаційні кампанії
Громада	- Повідомлення про інформаційні хвороби, в окремих випадках – обстеження вогнищ - Просування принципів здорового способу життя та консультування	Координація з первинної медичної допомоги – вакцинація, ВІЛ, туберкульоз тощо

Рис. 4.9 Розподіл повноважень у вітчизняній системі громадського здоров'я ²⁹, mvs.gov.ua

Програми громадського здоров'я

Важливість реалізації програм громадської охорони здоров'я полягає в зниженні захворюваності, інвалідності, процесів старіння, інших фізичних і психічних станів. Державні програми громадського здоров'я із проведення вакцинації досягли успіхів у зміцненні здоров'я, зокрема ліквідації віспи – хвороби, від якої людство страждало впродовж тисяч років ^{10, 48, 49}.

Основні функції програм громадського здоров'я, які визначає ВООЗ ¹⁰:

- забезпечення лідерства з питань, важливих для здоров'я населення, партнерство за необхідності координації спільних дій;

- формування напрямку наукових досліджень, стимулювання збору, аналізу і поширення цінних накопичених знань;
- встановлення норм і стандартів, сприяння їх виконанню і проведення контролю;
- формулювання етичних і заснованих на доказах варіантів політики;
- моніторинг ситуації та оцінка тенденцій в галузі охорони здоров'я.

Ключові характеристики фармаконагляду стосовно глобального захисту громадського здоров'я наведено на рисунку 4.10^{103, 134}.

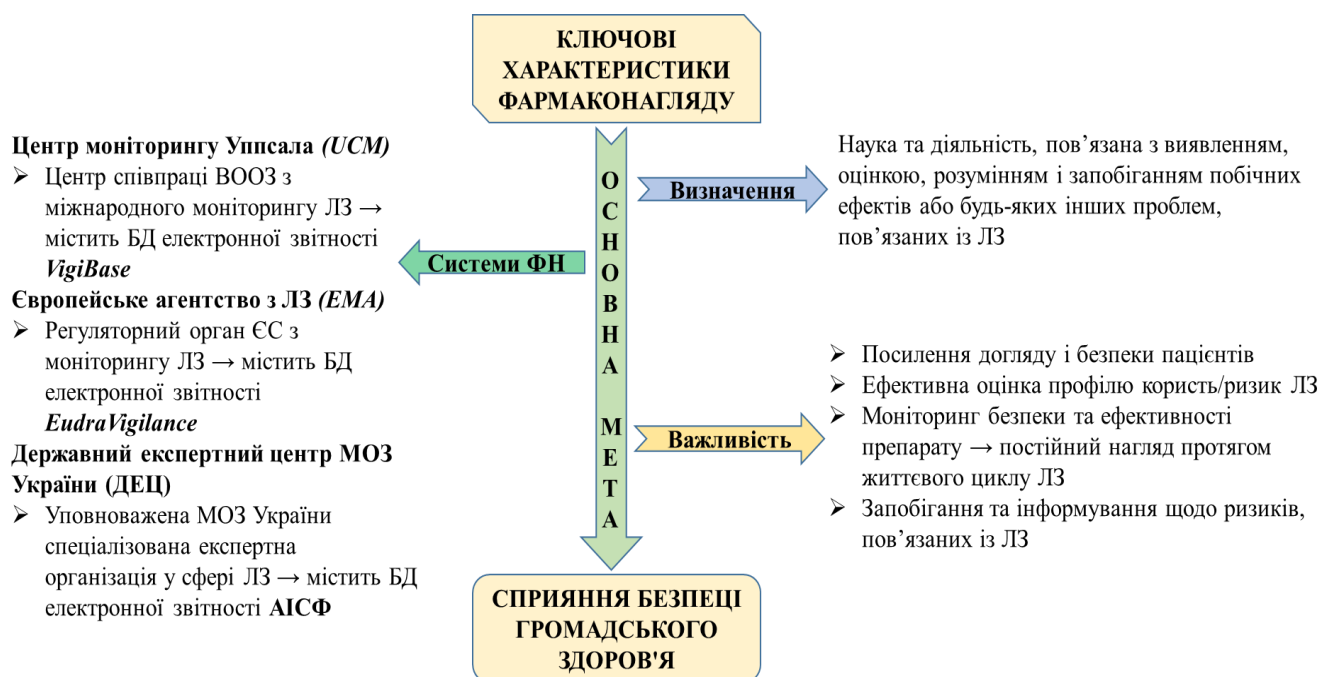


Рис. 4.10 Ключові характеристики фармаконагляду щодо глобального захисту громадського здоров'я (адаптовано авторами¹⁰³, [intechopen.com](https://www.intechopen.com))

Програми нагляду у сфері громадського здоров'я можуть¹⁰:

- слугувати системою раннього попередження про можливі надзвичайні ситуації у сфері громадського здоров'я;
- документувати вплив втручання або відслідковувати прогрес щодо зазначених цілей;
- здійснювати моніторинг та уточнення епідеміології проблем зі здоров'ям, що дозволяє визначати пріоритети, а також розробляти політику і стратегії в галузі охорони здоров'я;
- проводити діагностику, дослідження, моніторинг проблем зі здоров'ям і небезпек для громадськості.

Система громадського здоров'я в Україні діє з дотриманням таких **основних принципів** ⁴⁸:

- 1) **законність** – відповідність Конституції і законам України та міжнародним договорам України;
- 2) **справедливість** – створення належних умов для реалізації кожною людиною права на здоров'я та забезпечення рівного доступу до послуг охорони здоров'я відповідно до потреб упродовж усього життя;
- 3) **цілісність** – цілісний підхід до здоров'я та визнання єдності його фізичних, психічних, психологічних, духовних і соціальних аспектів;
- 4) **орієнтованість на населення** – пріоритет інтересів здоров'я та безпеки населення при організації та наданні послуг у системі громадського здоров'я;
- 5) **мінімізація шкоди** – системне усунення або зменшення негативних наслідків для здоров'я людини від різних видів її поведінки та діяльності;
- 6) **участь та відповідальність** – залучення суспільства до реалізації оперативних функцій громадського здоров'я, здійснення заходів та взаємна відповідальність особи і держави за дії чи бездіяльність у сфері громадського здоров'я;
- 7) **своєчасність** – оперативне вжиття заходів, необхідних для забезпечення захисту здоров'я населення, що застосовуються у разі наявності потенційних ризиків для здоров'я та епідемічного благополуччя населення;
- 8) **міжгалузеве співробітництво** – координація діяльності органів державної влади та органів місцевого самоврядування у сфері громадського здоров'я;
- 9) **впровадження передових світових практик** – міжнародне співробітництво і спрямованість на своєчасне та належне впровадження передових світових практик у сфері громадського здоров'я, заснованих на доказах;
- 10) **обґрунтованість рішень** – прийняття рішень у сфері громадського здоров'я на основі попереднього аналізу наслідків, у тому числі економічних, безпекових і стратегічних, а також економічної доцільності;
- 11) **протидія дискримінації щодо здоров'я** – запобігання дискримінації за ознакою інвалідності та стану здоров'я, подолання стигми щодо людей із захворюваннями.

Вимоги до фармакологічного нагляду у надзвичайних ситуаціях в сфері громадського здоров'я повинні розглядатися МОЗ України та уповноваженим органом окремо для кожного випадку та відповідним чином інформувати заявників (власників реєстраційних посвідчень) та громадськість шляхом оприлюднення уповноваженим органом повідомлень на його веб-сайті ^{44, 56}.

Надзвичайна ситуація в сфері громадського здоров'я – виникнення або безпосередня загроза виникнення небезпечної події, що призводить чи може призвести до поширення інфекційних або масових неінфекційних хвороб, інших негативних наслідків для здоров'я людей та потребує вжиття відповідних скоординованих заходів ⁴⁸. Надзвичайні ситуації у сфері громадського здоров'я можуть бути зумовлені небезпечною подією або безпосередньою загрозою виникнення небезпечної події техногенного, природного, соціального, воєнного чи іншого характеру. Це загроза громадському здоров'ю, офіційно визнана ВООЗ або ЄС в рамках Рішення 1082/2013/ЄС Європейського парламенту і Ради Європи ^{52, 56}.

Згідно з законодавством України для захисту громадського здоров'я, уповноважена установа повинна забезпечувати дотримання зобов'язань фармаконагляду ^{44, 56}. У випадку виявлення невідповідності вимогам фармаконагляду, заходи, яких необхідно вжити, повинні визначатися окремо для кожного конкретного випадку недотримання зобов'язань. Який саме захід буде застосовано, залежатиме від потенційного негативного впливу недотримання зобов'язань із фармаконагляду на здоров'я населення, проте для вжиття примусового заходу може розглядатися будь-який випадок недотримання зобов'язань. Як зазначено у статті 111(8) Директиви 2001/83/ЄС, положеннях Порядку (Наказ МОЗ України №898), за потреби, уповноважена установа повинна вдатися до необхідних заходів для гарантування того, що стосовно заявника (власника реєстраційного посвідчення) вжиті ефективні, відповідні стримуючі санкції та заходи ^{44, 56}.

У випадку **недотримання вимог фармаконагляду**, можливі регуляторні заходи передбачають наступне ^{44, 56}:

- навчання та сприяння: уповноважена установа може вести діалог із представниками заявника (власника реєстраційного посвідчення) (наприклад, у вигляді робочих зустрічей) з метою узагальнення виявлених невідповідностей, роз'яснення нормативно-правових вимог і очікувань регуляторного органу та для розгляду пропозицій заявника щодо коригуючих та запобіжних заходів;

- надання інформації уповноваженій установі чи регуляторним органам третіх країн в рамках домовленостей про конфіденційність;

- аудит системи фармаконагляду уповноваженою установою: заявники (власники реєстраційного посвідчення), які не дотримуються вимог фармаконагляду, можуть бути проаудитовані з метою визначення ступеню недотримання вимог, а згодом повторно перевірені для підтвердження того, що відповідність вимогам досягнута;

➤ лист-попередження, заява про невідповідність або повідомлення про порушення: це інструменти, які може використовувати уповноважена установа, із зазначенням у них положень законодавства та настанов, що були порушені, для нагадування заявникам (власникам реєстраційного посвідчення) про їх зобов'язання фармаконагляду чи для перерахування заходів, які повинен здійснити заявник (власник реєстраційного посвідчення), та термінів їх втілення з метою усунення невідповідності та з метою запобігання подальшим випадкам недотримання вимог фармаконагляду;

➤ уповноважена установа може оприлюднювати перелік заявників (власників реєстраційного посвідчення), у яких було виявлено серйозні чи постійні невідповідності вимогам;

➤ заходи щодо реєстраційного посвідчення, зокрема,

- термінове обмеження, пов'язане з безпекою;
- зміни до реєстраційних матеріалів;
- призупинення дії або анулювання реєстраційного посвідчення;
- затримка видачі нових реєстраційних посвідчень до тих пір, поки не будуть вжиті коригуючі та запобіжні заходи або до нових реєстраційних матеріалів не будуть включені додаткові умови з безпеки;
- вимога проведення дореєстраційного аудиту системи фармаконагляду уповноваженою установою;

➤ відкликання ЛЗ із фармацевтичного ринку, наприклад, у випадку, якщо в коротку характеристику ЛЗ / інструкцію для медичного застосування не були внесені важливі застереження з безпеки;

➤ заходи, пов'язані з маркетинговою та/або рекламною інформацією;

➤ поправки до протоколу чи призупинення клінічних досліджень із міркувань безпеки ЛЗ;

➤ адміністративні штрафи, що є, зазвичай, фіксованими або нараховуються залежно від доходів компанії чи стягуються на щоденній основі;

➤ кримінальне переслідування (відповідно до національного законодавства).

ГЛОСАРІЙ

Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду, АІСФ (*Automated information system for pharmacovigilance*) – система, призначена для створення електронної бази даних, збору та аналізу формалізованих відомостей про побічні реакції та відсутність ефективності лікарських засобів, дозволених до використання в Україні ⁴². Веб-сайт для підтримки процесу нагляду за побічними реакціями, відсутністю ефективності лікарських засобів та несприятливими подіями після імунізації в Україні ^{1, 2, 17}.

Агранулоцитоз (*Agranulocytosis*) – клініко-гематологічний синдром, який характеризується зниженням рівня лейкоцитів (менше $1 \times 10^9/\text{л}$) за рахунок гранулоцитів (менше $0,75 \times 10^9/\text{л}$) і моноцитів, що супроводжується важкими інфекціями та некротичною ентеропатією ⁹².

Анафілаксія (*Anaphylaxis*) – гостра життєво загрозна реакція гіперчутливості, яка охоплює весь організм і, зазвичай, розвивається після застосування лікарських засобів або вживання харчових продуктів. Анафілаксія може бути алергічного, неалергічного та ідіопатичного генезу. Найоптимальніший термін для опису негайних реакцій гіперчутливості типу В ^{21, 30, 37, 39, 99}.

Ангіоневротичний набряк/набряк Квінке (*Angioedema*) – набряк підшкірної або підслизової клітковини, що виникає внаслідок розширення та підвищення проникності кровоносних судин, найчастіше наростає протягом кількох хвилин або годин, обмежений, не симетричний, зазвичай розташований в ділянках повік, кутів рота, статевих органів та дистальних частин кінцівок, а також на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту ⁹².

Антибіотик-асоційована діарея (*Antibiotic-associated diarrhea*) – діарейний синдром, що розвивається під час лікування антибактерійними лікарськими засобами або у період до 2-х місяців після його завершення ⁹².

Антибіотикорезистентність (*Antimicrobial resistance*) – це стійкість бактерій до одного або кількох антибіотиків ¹²⁹.

Апластична анемія (*Aplastic anemia*) – недостатність кісткового мозку, що виникає внаслідок його гіпоплазії або аплазії та призводить до панцитопенії (не тільки анемії). Може розвинутися швидко (протягом кількох днів) або повільно (впродовж кількох тижнів чи місяців). Суб'єктивні та об'єктивні симптоми є наслідком анемії, нейтропенії та тромбоцитопенії. Супроводжується кровотечами і приєднанням інфекційних захворювань. Летальність складає близько 70%. Хлорамфенікол був одним із перших лікарських засобів, у якого зафіксовано цю побічну реакцію ⁹².

База даних (Database) – велика кількість структурованих певним чином даних; це джерело інформації, яке створене на основі суцільного тексту (повнотекстова база даних) або у формі певної структури, що вміщує бібліографічну інформацію (бібліографічна база даних). Повнотекстові бази даних – це компендіуми, посібники, періодичні видання в електронній формі. Бібліографічні бази даних надають перелік інформації про публікації (автор, назва книги/статті, назва видавництва, журналу тощо). При пошуку інформації важливо визначити джерело походження та диференціювати тип джерела. За типом джерела інформації поділяються на первинні, вторинні та третинні, виходячи з їх оригінальності та близькості до першоджерела^{60, 87}.

Безпечність/безпека лікарського засобу (Drug safety) – характеристика лікарського засобу, що базується на порівняльній оцінці користі від його застосування та потенційної шкоди, яка може бути завдана пацієнту при застосуванні ним цього медикаменту^{37, 44}.

Відсутність ефективності лікарського засобу (Lack of drug efficacy) – відсутність сприятливої діагностичної, лікувальної чи профілактичної дії лікарського засобу щодо встановлення характеру захворювання, його перебігу, тривалості або корекції стану чи фізіологічних функцій організму людини відповідно до показань до застосування, зазначених в інструкції для медичного застосування^{37, 44}.

Вторинні джерела (Secondary sources) – вміщують вторинну інформацію, отриману на основі первинних джерел. Це огляд за конкретною тематикою з посиланнями на використану літературу, може бути поєднаний з бібліографічним оглядом рефератів чи баз даних, або спеціалізована праця, що подає огляд із певної проблеми. До вторинних джерел належать систематичні огляди та інтерпретації першоджерел¹²⁷.

Генетичний поліморфізм (Genetic polymorphism) – співіснування в межах популяції двох або більше генетично відмінних форм, що перебувають у динамічній рівновазі протягом кількох і, навіть, багатьох поколінь³⁷.

Громадське здоров'я (Public health) – сфера знань та організована діяльність суб'єктів системи громадського здоров'я щодо зміцнення здоров'я, запобігання хворобам, покращення якості та збільшення тривалості життя⁴⁸.

Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ) – заклад охорони здоров'я, що відповідає за збереження і зміцнення здоров'я населення, соціально-гігієнічний моніторинг захворювань, епідеміологічний нагляд і біологічну безпеку, групову та популяційну профілактику захворюваності, боротьбу з епідеміями і стратегічне управління у сфері громадського здоров'я⁴⁹.

Детермінанти здоров'я (*Determinants of health*) – комплекс індивідуальних, соціальних, економічних і екологічних факторів, що визначають стан здоров'я окремих осіб, контингентів або груп населення, зокрема: *індивідуальні детермінанти здоров'я* – генетичні (спадкові) та поведінкові особливості конкретної людини; *соціальні детермінанти здоров'я* – рівень доступності харчових продуктів, житла, роботи, освіти, медичної допомоги; *економічні детермінанти здоров'я* – стан і рівень економічних відносин, що безпосередньо впливають на середовище життєдіяльності людини⁴⁸.

Доповнення до огляду клінічних даних (*Addendum to Clinical Overview, ACO*) – документ, який містить критичний аналіз поточного співвідношення користь/ризик лікарських засобів, проведеного на основі даних регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу а також інших джерел інформації, які є у відкритому доступі⁵⁶.

Дослідник/співдослідник (*Researcher/co-researcher*) – лікар, який має достатню професійну підготовку та досвід лікування пацієнтів, знає правила належної клінічної практики та відповідні нормативно-правові акти. Дослідник несе відповідальність за проведення у місці дослідження клінічного випробування лікарського засобу. Якщо клінічне випробування проводиться групою осіб у певному місці проведення дослідження, один із дослідників визначається відповідальним керівником дослідницької групи і може називатися відповідальним дослідником⁴¹.

Експеримент (*Experiment*) – проспективне, плановане дослідження, що проводиться відповідно до протоколу. Це різноманітні багатоцентрові клінічні випробування лікарських засобів за участі великої кількості хворих, що проводяться на III-IV фазах^{37, 59}.

Запитувані джерела повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою (*Solicited sources of individual case safety reports*) – системи збору даних із обов'язковою їх фіксацією, що включають клінічні випробування, реєстри, післяреєстраційні програми персоніфікованого застосування лікарських засобів, інші програми підтримки пацієнтів та управління захворюваннями, опитування пацієнтів чи медичних працівників або збір інформації щодо ефективності та прихильності пацієнта до фармакотерапії. Запитувані повідомлення **не вважаються спонтанними**, однак вони класифікуються як повідомлення про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою з досліджень, а тому повинні містити оцінку причинно-наслідкового зв'язку між виникненням побічної реакції та застосуванням лікарського засобу⁵⁶.

Інформаційне джерело (*Information source*) – певний об'єкт чи суб'єкт, який надає інформацію. Це може бути книга, обчислювальна програма, база даних, клініка, лікар тощо. Джерела інформації – це документи, носії, які являють собою матеріальні об'єкти, що зберігають інформацію, а також повідомлення засобів масової інформації, публічні виступи^{60, 87}.

Канцерогенна дія (*Carcinogenic effects*) – здатність лікарських засобів викликати розвиток злоякісних новоутворень. Зокрема, встановлено взаємозв'язок між розвитком раку ендометрію і тривалим прийманням естрогенів; раку сечового міхура і застосуванням циклофосфаміду³⁷.

Карта-повідомлення про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, та/або відсутності ефективності лікарського засобу, та/або несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики (*Adverse drug reaction report or report of lack of efficacy*) – форма, за якою лікарі, фармацевтичні працівники, фельдшери, акушери, медичні сестри усіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності повідомляють про будь-які випадки побічних реакцій лікарського засобу/вакцини/туберкуліну, або відсутності ефективності лікарського засобу та несприятливих подій після імунізації/туберкулінодіагностики ([Додаток 1](#))⁴⁴.

Клінічне випробування/дослідження лікарського засобу (*Clinical trial/research of drugs*) – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів і/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності^{37, 41}.

Комунікативний процес (*Communicative process*) – взаємодія між різними суб'єктами комунікації, при якому здійснюється обмін інформацією. Передбачає динамічну зміну етапів формування, передавання, приймання, розшифрування і використання інформації в обох напрямках при взаємодії комунікантів^{23, 86}.

Комунікація (*Communication*) – процес обміну інформацією між двома або більше особами, спілкування за допомогою вербальних і невербальних засобів із метою передавання та отримання інформації^{23, 86}.

Контрактна дослідницька організація, КДО (*Contract research organization, CRO*) – фізична або юридична особа, яка в рамках угоди зі спонсором виконує одну чи більше його функцій (повноважень) у клінічному

випробуванні й діє на підставі доручення, виданого спонсором, із чітко визначеними делегованими повноваженнями ⁴¹.

Користь (Benefit) – сукупність ступенів позитивного впливу лікарського засобу, вакцини та туберкуліну на зменшення важкості перебігу або зниження інтенсивності проявів симптомів захворювання, інтенсивність позитивної фармакологічної реакції на введення лікарського засобу, вакцини, туберкуліну та її тривалість ⁴⁴.

Лікова алергія (Drug allergy) – імунологічно опосередкована реакція організму на ліки, що мають антигенні властивості (сироватки, гормональні, ферментні, білкові засоби, контрастні речовини). Реакція імунного захисту організму людини, що виникає негайно або відтерміновано після повторного контакту з лікарським засобом, тобто розвиток алергічної побічної реакції можливий лише за умови попередньої сенсibilізації ^{21, 30, 37, 39, 99}.

Лікова ідіосинкразія (Drug idiosyncrasy) – генетично обумовлена, якісно аномальна (спотворена) реакція на лікарський засіб, яка не пояснюється його фармакологічною дією. Характеризується різко підвищеною чутливістю організму до певного лікарського засобу з незвичайно сильним і/або тривалим ефектом. Однією з основних причин ідіосинкразії є відсутність або дефіцит активності деяких ферментів в організмі хворого. Зокрема, гемоліз на фоні застосування саліцилатів, сульфаніламідів і нітрофуранів, обумовлений дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази ^{21, 37, 39}.

Медикаментозна помилка (medication error) – будь-яке явище (появи якого можна було б уникнути), яке сталося під час застосування лікарського засобу під контролем медичного працівника, пацієнта або споживача, та яке може призвести до невідповідного застосування лікарського засобу чи завдати шкоди здоров'ю пацієнта. Ці явища можуть бути пов'язані з професійною діяльністю, лікарськими засобами, процедурами і системами, включно з призначенням; передачею призначень від одного фахівця до іншого; інструкцією до застосування, упакуванням, номенклатурою; складом лікарського засобу; відпуском; дистрибуцією; управлінням; рівнем знань; моніторингом і застосуванням (*визначення Національної координаційної ради США щодо рапортування та попередження медикаментозних помилок, The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*) ^{31, 32}.

Менеджмент комунікації (Communication management) – загальний термін, що стосується потоку інформації всередині організації або між кількома організаціями. Фокусується на охопленні цільової аудиторії (споживачі, постачальники, співробітники) шляхом планування та впровадження різних методів комунікації ⁸⁵.

Мета-аналіз (*Meta-analysis*) – в системі фармаконагляду – метод отримання інформації, у тому числі, про побічні реакції лікарських засобів, вакцин, туберкуліну, в якому використовується статистичний аналіз для інтеграції даних кількох незалежних досліджень для моніторингу лікарського засобу, вакцин, туберкуліну і побічних реакцій, зокрема тих, що виникають через тривалий період часу. При цьому враховується вся інформація про пацієнта з різних джерел (заклад охорони здоров'я, де він лікувався, пологовий будинок, виписані рецепти тощо), накопичена протягом усього його життя, що є підґрунтям для створення дос'є пацієнта та наступного аналізу ⁴⁴.

Моніторинг рецептів (*Monitoring of medical prescriptions*) – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, вакцин, заснований на обліку призначень лікарських засобів/вакцин, коли за встановлений період часу визначено кількість зареєстрованих побічних реакцій і кількість пацієнтів, які використовували ЛЗ/вакцину, що дає змогу виявити взаємозв'язок між побічною реакцією і застосуванням лікарського засобу/вакцини ⁴⁴.

Моніторинг стаціонарів (*Monitoring of hospitals*) – метод отримання інформації про побічну реакцію лікарського засобу, вакцини, що дає змогу визначити частоту побічних реакцій та виявити особливості взаємодії лікарських засобів/вакцин, у пацієнтів одного чи декількох стаціонарів, коли протягом певного періоду часу під контролем знаходяться всі пацієнти стаціонару(ів), враховуються всі лікарські засоби/вакцини, що призначаються, й усі побічні реакції, що виникають ⁴⁴.

Мутагенна дія (*Mutagenic effects*) – здатність лікарських засобів викликати стійке пошкодження зародкової клітини та її генетичного апарату, зумовлюючи генну мутацію або хромосомну аберацію. Хромосомні аномалії можуть спричинити цитостатики і антимітотичні препарати, антибіотики, що гальмують синтез білка (хлорамфенікол, тетрациклін, аміноглікозиди). Наявність мутагенної дії доведена для барбітуратів, сульфаніламідів, стероїдних гормонів, групи морфіну. Мутагенна дія на відміну від тератогенної, успадковується ³⁷.

Належна клінічна практика (*Good Clinical Practice, GCP*) – міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарського засобу для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів. Дотримання правил належної клінічної практики для суспільства становить гарантію достовірності результатів клінічних випробувань, безпеки суб'єктів дослідження, охорони їх прав і здоров'я відповідно до основних принципів Гельсінської декларації ³⁴.

Належна практика фармаконагляду (*Good pharmacovigilance practice, GVP*) – Настанова для здійснення фармаконагляду в Україні, розроблена на підставі діючих підзаконних та нормативних актів, гармонізована з Європейським законодавством⁵⁶.

Непередбачувана побічна реакція (*Unpredictable adverse reaction*) – побічна реакція, характер або важкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, із брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з інструкцією для медичного застосування чи короткою характеристикою для зареєстрованого лікарського засобу)^{37, 41}.

Несерйозна побічна реакція (*Non serious adverse drug reaction*) – будь-яка побічна реакція, яка не відповідає критеріям «серйозна побічна реакція»⁴⁴.

Неякісні лікарські засоби (*Poor-quality drugs*) – лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів; лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможливило їх подальше використання, а також лікарські засоби із терміном придатності, що минув⁴³.

Первинні джерела (*Primary sources*) – оригінальний об'єкт або документ. Першоджерела включають оригінальні твори та звіти, а також результати досліджень (клінічних випробувань, експериментів, наукових відкриттів). Вміщують первинну інформацію, зокрема, одержані оригінальні результати конкретного дослідження. Первинні джерела зазвичай є першою формальною появою результатів і представляють оригінальну ідею, відкриття або нову інформацію¹²⁷.

Першоджерело інформації про підозрювану побічну реакцію (*Primary source*) – особа, яка повідомила про випадок виникнення побічної реакції^{44, 56}.

Післяреєстраційне дослідження з безпеки та ефективності лікарського засобу, вакцини, туберкуліну (*Post-authorisation safety study (PASS), post-authorisation efficacy studies (PAESs)*) – будь-яке післяреєстраційне дослідження з безпеки та ефективності дозволеного до медичного застосування лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що проводиться з метою визначення, характеристики чи оцінки загрози безпеці, підтвердження профілю безпеки лікарського засобу, вакцини, туберкуліну та/або оцінки ефективності заходів управління ризиками^{44, 56}.

План управління ризиками, ПУР (*Risk Management Plan, RMP*) – документ, в якому детально описано систему управління ризиками із акцентом на планування діяльності, пов'язаної з мінімізацією ризиків. Формат і структура цього документу затверджені законодавчо. План управління

ризиками є динамічним документом, який слід оновлювати протягом життєвого циклу лікарського засобу. Останнє передбачає, як додавання інформації щодо безпеки ліків, так і її видалення або переоцінку по мірі подальшого вивчення профілю безпеки лікарського засобу^{44, 56}.

Побічна реакція лікарського засобу (*Adverse drug reaction, ADR*) – будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на лікарський засіб; будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на вакцину, туберкулін, якщо вона спричинена чи прискорена активним компонентом (одним із інших компонентів) або пов'язана з порушеннями, що виникають у процесі виробництва вакцини, туберкуліну, включаючи пристрій для введення, що надається виробником^{37, 44}.

Побічна реакція лікарського засобу (*Adverse drug reaction, ADR*) – у межах клінічного випробування лікарського засобу (оригінального/генеричного) чи його вивчення за новим використанням, особливо в разі, якщо терапевтичні дози лікарського засобу не встановлені, до побічних реакцій на лікарські засоби слід відносити всі негативні та непередбачувані відповіді на введення ліків у будь-якій дозі. Термін «**відповідь на введення лікарського засобу**» означає, що існує принаймні допустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням лікарського засобу та побічною реакцією, тобто взаємозв'язок не можна виключити^{37, 41}.

Побічна реакція / побічна реакція лікарського засобу / підозрювана побічна реакція (*Adverse reaction /Adverse drug reaction/ Suspected adverse reaction*) – будь-яка ненавмисна і шкідлива реакція на лікарський засіб, вакцину, туберкулін. У контексті спонтанних повідомлень побічна реакція / побічна реакція лікарського засобу /підозрювана побічна реакція лікарського засобу означає, що причинно-наслідковий зв'язок між медикаментом та побічним явищем є принаймні обґрунтованою можливістю⁴⁴.

Побічне явище лікарського засобу (*Adverse drug event*) – будь-який несприятливий медичний прояв у суб'єкта дослідження, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. Побічним явищем може бути будь-який небажаний та непередбачуваний прояв (у тому числі, зміна лабораторних показників), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням (досліджуваного) лікарського засобу, незалежно від того, пов'язано це з прийманням (досліджуваного) медикаменту чи ні^{37, 41}.

Повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (*Individual case safety report, ICSR*) – повідомлення, яке містить інформацію про підозрювану(-ні) побічну(-ні) реакцію(-ї), що виникла(-и) у окремого пацієнта у певний момент часу. Іншими словами, це документ, що містить інформацію стосовно: пацієнта; особи, що повідомляє про виникнення

підозрюваної побічної реакції; підозрюваної побічної реакції; підозрюваного лікарського засобу⁵⁶.

Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних (*Solicited reports*) – повідомлення, отримані з систем організованого збору даних, що включають клінічні випробування, неінтервенційні дослідження, реєстри, післяреєстраційні програми персоніфікованого застосування, інші програми підтримки пацієнтів і моніторингу захворювань, опитування пацієнтів або медичних працівників, чи збір даних з ефективності або комплаєнсу пацієнтів. Повідомлення, що походять із джерел з організованою системою збору даних, повинні класифікуватися як повідомлення з досліджень. Їх необхідно оцінювати на наявність причинно-наслідкового зв'язку з тим, щоб розглянути питання, чи належать вони до підозрюваних побічних реакцій і, отже, чи відповідають критеріям звітності⁵⁶.

Повідомлення, що надходять без запиту (*Unsolicited reports*) – збір даних щодо безпеки лікарського засобу із використанням: (1) системи спонтанних повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу, (2) повідомлень про побічні реакції, які опубліковані в медичній літературі, (3) повідомлень із інших джерел. До повідомлень, що надходять без запиту також належить інформація щодо підозрюваних побічних реакцій, яка була знайдена в Інтернеті та за допомогою цифрових засобів комунікації⁵⁶.

Поліморбідність (*Polymorbidity*) – наявність в індивідуума кількох захворювань, які мають синхронний перебіг у різних фазах і стадіях свого розвитку, як пов'язаних, так і непов'язаних між собою патогенезом і генетично⁶⁹.

Поліпрагмазія (*Polypragmasia*) – необґрунтоване призначення занадто великої кількості лікарських засобів³⁷.

Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та застосуванням лікарського засобу (*Causality between adverse drug reaction and drug*) – ступінь, який визначається прийнятним методом (якісна методика ВООЗ, шкала Наранжо, бінарний метод тощо) за певними критеріями та вказує на взаємопов'язаність/взаємозв'язок побічної реакції, що спостерігається, із застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну⁴⁴.

Профіль безпеки (*Safety profile*) – сукупність показників застосування лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що дають змогу визначити співвідношення користь/ризик лікарського засобу, вакцини, туберкуліну⁴⁴.

Псевдоалергічні реакції (*Pseudoallergic reactions*) – побічні реакції, які клінічно імітують алергічні реакції, проте не мають імунологічного механізму

розвитку. Пов'язані з прямим або опосередкованим вивільненням ендогенних біологічно активних речовин – гістаміну, серотоніну із опасистих клітин під дією ЛЗ^{37, 39}.

Регулярно оновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, РОЗБ (*Periodic safety update report, PSUR*) – письмовий звіт, що містить регулярно оновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу. Документ, що містить дані щодо безпеки та ефективності лікарського засобу, а також оцінку співвідношення користь/ризик⁵⁶.

Резюме для громадськості (*Summary for the public, SP*) – звіт, у якому стисло описаний лікарський засіб, сфера його терапевтичного застосування, принцип дії, а також пов'язані з його застосуванням ризики. Однак, резюме для громадськості не є тотожним інструкції для медичного застосування ЛЗ⁵.

Резюме плану управління ризиками (*Risk management plan summary, SRMP*) – частина плану управління ризиками, в якому представлена узагальнена і ключова інформація про важливі ризики лікарського засобу та заходи, що спрямовані на їх вивчення та мінімізацію⁵.

Ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну (*Risk*) – будь-який ризик, пов'язаний з якістю, безпекою чи ефективністю лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, що стосується здоров'я пацієнтів або громадського здоров'я, чи будь-який ризик небажаних ефектів на довкілля⁴⁴.

Серйозна побічна реакція або явище (*Serious adverse reaction or effect*) – будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що призводить до смерті; становить загрозу життю; вимагає госпіталізації або продовження терміну існуючої госпіталізації; призводить до довготривалої чи значної непрацездатності або інвалідності, до вроджених аномалій чи вад розвитку⁴¹.

Серйозна побічна реакція (*Serious adverse drug reaction*) – будь-яка побічна реакція, що призводить до смерті, становить загрозу для життя, вимагає госпіталізації або збільшення строку госпіталізації, викликає стійку або значну непрацездатність чи інвалідність, або є вродженою аномалією чи вадю розвитку, або має іншу важливу медичну оцінку⁴⁴.

Сигнал (*Signal*) – інформація, що надходить з одного або кількох джерел (у тому числі спостережень і досліджень), яка свідчить про виявлений новий потенційний зв'язок або новий аспект відомого зв'язку між лікарським засобом, вакциною, туберкуліном та явищем або сукупністю взаємопов'язаних явищ, як несприятливих, так і сприятливих, і яка вважається достатньо достовірною, щоб обґрунтувати її перевірку⁴⁴.

Синдром відміни (*Withdrawal syndrome*) – синдром, що виникає у випадку раптового припинення застосування деяких лікарських засобів і супроводжується різким погіршенням стану пацієнта. Зокрема, при раптовому припиненні застосування клонідину, β -блокаторів може виникати гіпертонічний криз, хінідину – важкі аритмії, антиангінальних препаратів – напад стенокардії, антикоагулянтів – розвиток тромбоемболії тощо, тож ці ліки необхідно відмінити поступово ^{26, 37, 39}.

Синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла/токсичний епідермальний некроліз (*Stevens–Johnson syndrome, Lyell's syndrome/toxic epidermal necrolysis*) – гострі, важкі, загрозливі для життя алергічні реакції, що характеризуються спершу еритематозними висипаннями, потім бульозним ураженням шкіри і слизових із подальшим епідермальним некролізом та ексфоціацією шкіри, важкою інтоксикацією і порушенням функцій всіх органів та систем. Вважається, що синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайєлла це 2 етапи одного патологічного процесу. При синдромі Стівенса-Джонсона епідермальний некроліз охоплює до 10% площі поверхні шкіри, при синдромі Лайєлла – більше 30%. Якщо площа ураження складає від 10% до 30%, то діагностують так зване «перекриття» (*overlap*) синдромів. Характерною особливістю цих побічних реакцій (особливо синдрому Лайєлла) є відшарування епідермісу шкіри та слизових оболонок у вигляді «рукавичок» та «шкарпеток» по всьому тілу з утворенням ціанотично-червоних ерозивних, різко болючих і кровоточивих при дотику поверхонь, через які випотіває значна кількість рідини. Зовнішній вигляд шкіри при синдромі Лайєлла схожий на опік III ступеня. Згодом приєднуються інфекційні ускладнення, порушення водно-електролітного та білкового балансу, розвиток больового і токсико-алергічного шоку ⁹⁵.

Система фармаконагляду (*Pharmacovigilance system*) – система, що використовується державою та заявником для здійснення фармакологічного нагляду з метою моніторингу безпеки й ефективності лікарських засобів, вакцин, туберкуліну і визначення будь-яких змін співвідношення користь/ризик ⁴⁴.

Система громадського здоров'я (*Public health system*) – комплекс інструментів і заходів, що здійснюються суб'єктами системи громадського здоров'я та спрямовані на захист і зміцнення здоров'я населення, запобігання розвитку захворювань, покращення якості та збільшення тривалості життя, забезпечення санітарно-епідемічного благополуччя населення ^{10, 48}.

Система управління ризиками (*Risk management system*) – комплекс процесів та заходів із фармаконагляду, спрямованих на виявлення,

характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, вакцини, туберкуліну, включно з оцінкою їх ефективності. До діяльності системи управління ризиками можуть бути залучені кілька структурних підрозділів заявника і їх взаємодія має бути регламентована в стандартних операційних процедурах – документально оформлені детальні інструкції з проведення фармаконагляду^{35, 44, 56}.

Співвідношення користь-ризик (*Risk-benefit balance*) – співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів небезпечних властивостей лікарського засобу при його медичному застосуванні, що погіршують перебіг захворювання або є причиною розвитку нових шкідливих впливів ліків на організм і якість життя пацієнта, до позитивного впливу лікарського засобу на серйозність і важкість перебігу захворювання⁴⁴. Іншими словами, **співвідношення користь-ризик** – це оцінка позитивних терапевтичних ефектів лікарського засобу відносно ризиків, тобто будь-якого ризику стосовно якості, безпеки чи ефективності лікарського засобу для здоров'я пацієнтів або здоров'я населення⁵⁶.

Спонсор (*Sponsor*) – юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ініціацію та організацію клінічного випробування лікарського засобу та/або його фінансування⁴¹.

Спонтанне повідомлення (*Spontaneous report, Spontaneous notification*) – повідомлення, яке працівник із медичною/фармацевтичною освітою або споживач **за власною ініціативою** надсилає заявнику, регуляторному органу або іншій організації (наприклад, ВООЗ, регіональному центру, токсикологічному центру), що описує одну або більше побічних реакцій у пацієнта, який отримує один або більше лікарських засобів, і яке не походить із дослідження або будь-якої організованої системи збору даних із обов'язковою фіксацією даних. У цьому контексті побічна реакція належить до підозрюваної побічної реакції. Повідомлення про випадки виникнення побічних реакцій, отримані з будь-якої системи організованого збору даних, **не слід розглядати як спонтанні**. До систем організованого збору даних належать: клінічні випробування, неінтервенційні дослідження, реєстри, післяреєстраційні програми персоніфікованого застосування, інші програми підтримки пацієнтів і моніторингу захворювань, опитування пацієнтів або медичних працівників чи збір даних з ефективності або комплаєнсу пацієнтів^{44, 56}.

Спостереження (*Observation*) – фармакоепідеміологічний метод ретроспективного дослідження, заснований на аналізі й узагальненні раніше отриманих результатів (за даними архівної документації, джерел літератури тощо)^{37, 59}.

Тератогенна дія (*Teratogenic effects*) (від грец. *teratos* – потворність) – безпосередня токсична дія на розвиток плоду, що проявляється низкою аномалій внутрішніх органів і систем. Ця побічна реакція характерна для лікарських засобів, які володіють цитотоксичною дією: протипухлинні, протисудомні засоби, цитостатики, деякі антибіотики, протигрибкові, гормони³⁷.

Токсичність (*Toxicity*) – різко посилена дія лікарського засобу, пов'язана з його абсолютним або відносним передозуванням. Причиною розвитку токсичної дії є підвищення плазмової концентрації лікарського засобу. Це може бути пов'язане з прийманням неадекватної дози або порушенням фармакокінетики лікарського засобу в організмі хворого, зокрема зменшення зв'язування з білками плазми і збільшення вільної фракції, сповільнення біотрансформації, зниження ниркової екскреції тощо^{26, 37, 39}.

Толерантність (*Tolerance*) – зменшення тривалості та вираженості ефекту лікарського засобу за умови його регулярного застосування або потреба у збільшенні дози для досягнення цього ж ефекту. Феномен толерантності (резистентності, вислизання) описаний для різних за механізмом дії ліків, зокрема нітратів, β-блокаторів, інгібіторів АПФ тощо^{26, 37, 39}.

Третинні джерела (*Tertiary sources*) – джерела, які індексують, реферують, систематизують, компелюють і/або аналізують інші джерела. Вміщують третинну інформацію, тобто огляд певної проблематики на основі багатьох джерел (первинних, вторинних) і особистої оцінки автора. Така інформація є синтезованою та подається в тексті без посилання на використані джерела. Прикладом є енциклопедії, підручники, компендіуми тощо¹³⁰.

Фальсифікований лікарський засіб (*Falsified medicine*) – лікарський засіб, який умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або кільком із них) про лікарський засіб із відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а також лікарський засіб, який умисно підроблений у інший спосіб і не відповідає відомостям, у тому числі складу про лікарський засіб із відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України⁴⁷.

Фактор ризику (*Risk factor*) – наявність певної ознаки, яка асоціюється з підвищеним ризиком виникнення захворювання чи проблемою здоров'я³⁷.

Фармаконагляд/фармакологічний нагляд (*Pharmacovigilance, від гр. *Pharmakon* – ліки, та лат. *Vigilia* – спостережати*) – науковий напрямок і практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-яких інших проблем, пов'язаних із лікарськими засобами (ВООЗ, 2004)⁴⁴.

Якість лікарського засобу (*Drug quality*) – сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановлених законодавством ⁴³.

EMA (*The European Medicines Agency*) – Європейське агентство з лікарських засобів; відповідає за реалізацію фармаконагляду у країнах Європейського Союзу ¹²⁵.

EudraVigilance – система керування та аналізу інформації щодо підозрюваних побічних реакцій лікарського засобу, які були зареєстровані або вивчаються під час клінічних випробувань у Європейському Союзі. *EudraVigilance* підтримує безпечне та ефективне використання ліків, сприяючи ранньому виявленню та оцінці можливих сигналів безпеки ⁹³.

FDA (*Food and Drug Administration*) – Агентство з контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами США; відповідає за реалізацію фармаконагляду у США ⁶⁵.

VigiBase – глобальна база даних ВООЗ, яка налічує понад 30 мільйонів повідомлень про індивідуальні випадки, пов'язані з безпекою лікарських засобів. Інформація у *VigiBase* зберігається у структурованій ієрархічній формі, що забезпечує зручний пошук та аналіз даних. Метою створення *VigiBase* було накопичення значного обсягу інформації щодо безпеки ліків із подальшим її аналізом і формуванням сигналів про потенційні ризики лікарських засобів ^{70, 149}.

VigiFlow – онлайн-система менеджменту фармаконагляду, призначена для ефективного збору, аналізу та передачі інформації щодо безпеки лікарських засобів до Центру моніторингу ВООЗ (м. Уппсала). *VigiFlow* вперше було апробовано у Швейцарії. Сьогодні цю систему пропонують країнам із низьким та середнім доходом як ефективний інструмент для управління системою фармаконагляду ⁷⁰.

VigiMed – всесвітня система комунікації між Національними центрами фармаконагляду, що забезпечується сучасними технологіями обміну інформації ^{111, 145}.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ). 2023. Режим доступу: <https://aisf.dec.gov.ua/Account/LogOn>.
2. Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ). 2023. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/farmakonaglyad/Instruction_of_the_applicants_office.pdf.
3. Андреева Д.П. Аналіз інформації щодо побічних реакцій під час проведення клінічних випробувань. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/conference/2_Питання%20безпеки%20на%20етапі%20розробки%20лікарського%20засобу/Аналіз%20інформації%20щодо%20ПР%20під%20час%20%20КВ_Д.Андреева.pdf.
4. Безпека та нормативно-правовий супровід лікарських засобів: від розробки до медичного застосування. Новини медицини та фармації. 2016;12 (588). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43836>.
5. Важливі ризики лікарських засобів та управління ними. 2019. Режим доступу: <https://dec.gov.ua/materials/vazhlyvi-riziki-likarskih-zasobiv-ta-upravlinnya-nimi/?role=applicant>.
6. Вікторов О.П., Мальцев В.І., Хоменко Ж.А., Логвіна І.О., Кашуба О.В. Принципові підходи до оцінки співвідношення користь/ризик при виборі лікарського засобу. Сучасні проблеми токсикології. 2006; 2:72-76.
7. Вікторов ОП. Особливості фармакогенетики лікарських засобів, що застосовуються в кардіології. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-6-uk/glava-2-osoblivosti-farmakogenetiki-likarskih-zasobiv-shho-zastosovuyutsya-v-kardiologiyi/>.
8. Вікторов ОП. Побічні реакції при медичному застосуванні ліків в Україні: віковий аспект. Частина 2-га. Рациональна фармакотерапія. 2010;2(15):6-14.
9. Городнича ОЮ, Зіменковський АБ. Нераціональне застосування лікових комбінацій як фактор ризику виникнення дерматологічних ускладнень фармакотерапії. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013; 2 (18): 94-101.
10. Громадське здоров'я. 2023. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Громадське_здоров%27я.
11. Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України». 2023. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/derzhavne-pidpryyemstvo-derzhavnyj-ekspertnyj-czentr-ministerstva-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny/>.

12. Державний експертний центр МОЗ України. Історичні аспекти системи Фармаконагляду. 2019. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/istorichni-aspekti-sistemi-farmakonaglyadu/?role=applicant>.
13. Державний реєстр лікарських засобів. 2023. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
14. Держлікслужба попереджає про відповідальність за зберігання та реалізацію фальсифікованих лікарських засобів. 2019. Режим доступу: <http://gmpcenter.org.ua/news/derzhliksluzhba-poperedzhaje-pro-vidpovidalnist-za-zberigannja-ta-realizatsiju-falsifikovanih-likarskih-zasobiv>.
15. Директива Європейського Парламенту і Ради 2001/83/ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів призначених для застосування людиною. Редакція від 26.07.2019. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_013-01#Text.
16. До відома споживачів лікарських засобів. Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=6479>
17. Із січня в Автоматизованій інформаційній системі з фармаконагляду запрацює електронний кабінет заявника. 2019. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/527209>.
18. Інформація щодо проведення експертизи клінічних випробувань лікарських засобів 2019 рік. Державний експертний центр МОЗ України. 2020. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/01/inf19.pdf>.
19. Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви. 2013. Режим доступу: <https://web.archive.org/web/20160304132245/http://www.pharmtox-j.org.ua/node/113>.
20. Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-G»). 2019. Режим доступу: <https://health-ua.com/article/44079-kervn-rekomendatc-z-vedennya-patcntv-z-gastropatyu-sprichinenoyu-nesterodni>.
21. Клініко-фармацевтичні аспекти безпеки лікарських засобів: Навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» (Частина III) / І.М. Білай. ЗГМУ. 2018. 83 с.
22. Клінічні випробування. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/14486/clinichni-viprobuвання>.
23. Комунікації. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3647/komunikacii>.

24. Контроль за безпечним застосуванням ліків у центрі уваги українських та зарубіжних експертів. Аптека online. 2016. № 41 (1062). Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/388665>.
25. Котвицька АА, Сурікова ІО. Дослідження негативних наслідків застосування лікарських засобів пацієнтами в Україні та за кордоном. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2019;2(58):46-52. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.19.14>.
26. Лизогуб ВГ, Богдан ТВ, Шараєва МЛ, Крайдашенко ОВ, Волошина ОО. Побічні дії лікарських засобів. Київ, 2013. 137 с.
27. Лист-звернення до медичних та фармацевтичних працівників. Фторхінолони для системного або інгаляційного застосування: ризик клапанної регургітації. 2020. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/materials/moksyfloksczyn-teva_-levofloksczyn-teva/?role=doctors.
28. Ліки контроль. Перевірка ліків. 2023. Режим доступу: <https://likicontrol.com.ua>.
29. Ляшко В. Представлення реформи системи громадського здоров'я. Національний, регіональний та місцевий рівні. 2018. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Режим доступу: <https://mvs.gov.ua/upload/document/6y7SrUumTbj2KA2DENhnhubeUTLNsZqBJp4B0Qir.pdf>.
30. Матвєєва ОВ, Вікторов ОП, Бліхар ВС та ін. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд). Укр. мед. часопис. 2011;2:78-84.
31. Матвєєва ОВ, Зіменковський АБ, Яйчєня ВП, Дроговоз СМ. Медичні помилки у форматі здійснення фармаконагляду. Клінічна фармація. 2013;17(1):33-37.
32. Матвєєва ОВ, Зіменковський АБ, Ячєня ВП. Побічні реакції на лікарські засоби як одна з ліко-пов'язаних помилок та їх зв'язок із медичною помилкою (повідомлення І). Рациональна фармакотерапія. 2012;4(25):5-9.
33. Міжнародна фармацевтична федерація. Інформація про медикаменти: Стратегічний розвиток Гаага: FIP, 2017. Режим доступу: <http://www.fip.org/publications>.
34. Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008». Наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009, редакція від 04.05.2020. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#Text>.

35. Настанова «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості» (ICH Q9) СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Управління-ризиками-ICH-Q9.pdf>.
36. Настюха ЮС, Матвеева ОВ, Зіменковський АБ. Оцінка повідомлень про побічну реакцію лікарських засобів з позицій раціональної фармакотерапії за участі клінічного провізора. Повідомлення І. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011;3-4:48-54.
37. Новітній глосарій з клінічної фармації. Навчальний посібник / Під заг. редакцією проф. А.Б. Зіменковського. Львів, «Кварт», 2013. 517 с.
38. Об'єктивно про фармаконагляд в Україні. Аптека онлайн. 2014. №46 (967) Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/314135>.
39. Побічна дія ліків. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/857/pobichna-diya-likiv#list>.
40. Побічна дія (медицина). Вікіпедія. 2023. Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Побічна_дія_\(медицина\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Побічна_дія_(медицина)).
41. Порядок проведення клінічних випробувань ЛЗ та експертизи матеріалів клінічних випробувань. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009, редакція від 22.04.2022. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
42. Правила користування АІСФ. 2022. URL: <https://aisf.dec.gov.ua/DSBase/UserHelp/HelpDocument>.
43. Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України. Наказ МОЗ України №809 від 22.11.2011 (редакція від 01.12.2020). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12#Text>.
44. Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 №898, редакція від 06.01.2017. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07#Text>.
45. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків. Наказ МОЗ №360 від 19.07.2005 (редакція від 02.12.2022). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text>.
46. Про затвердження протоколів фармацевта. Наказ МОЗ України від 05.01.2022 р. №7. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmacevta>.

47. Про лікарські засоби. Закон України № 123/96-ВР від 04.04.96, (редакція від 05.02.2023). Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
48. Про систему громадського здоров'я. Закон України. Документ 2573-IX від 06.09.2022. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>.
49. Про утворення державної установи «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» Наказ МОЗ України від 18.09.2015 № 604, редакція від 07.09.2018. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0604282-15#Text>.
50. Результати здійснення фармаконагляду за безпекою лікарських засобів в Україні за 2020 рік. 2021. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/rezultaty-zdijsnennya-farmakonaglyadu-za-bezpekoyu-likarskyh-zasobiv-v-ukrayini-za-2020-rik/?role=applicant>.
51. Рекомендований перелік літературних джерел для здійснення заявником моніторингу інформації з безпеки лікарських засобів. 2022. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/rekomendovanyj-perelik-literaturnyh-dzherel-dlya-zdijsnennya-zayavnykom-monitoryngu-informacziyi-z-bezpeky-likarskyh-zasobiv-za-torgovoyu-nazvoyu-za-mnn/>.
52. Рішення Європейського Парламенту і Ради № 1082/2013/ЄС від 22 жовтня 2013 року про серйозні транскордонні загрози здоров'ю та скасування Рішення №2119/98/ЄС. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_013-13#Text.
53. Роль і місце фармаконагляду у регулюванні обігу лікарських засобів: чи відповідають українські вимоги європейським правилам? Аптека онлайн. 2016;20(1044). Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/375996>.
54. Скрипник ІМ, Приходько НП. Антибіотикоасоційована діарея: роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці. Український медичний часопис. 2021; 2(142). doi: 10.32471/umj.1680-3051.142.203410.
55. Соціальна медицина – методички. Режим доступу: <https://doctrina.space/subjects/socialMedicine/guidelines/%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0-36-37.pdf>.
56. Стандарт Настанова. «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду». СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2018 (редакція від 05.04.2018). Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attention/nast.pdf>.
57. Стратегічний розвиток медичної інформації на користь пацієнтів та споживачів ліків. 2016. Режим доступу:

<http://farmpalata.com.ua/novyny/strategichnyj-rozvytok-zabezpechennya-informatsiyeyu-pro-likarski-zasoby-na-koryst-patsiyentam-i-spozhyvacham-likiv/>.

58. Структура системи фармаконагляду в Україні і концептуальне відображення процесу здійснення фармаконагляду. 2019. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/struktura-sistemi-farmakonaglyadu-v-ukra-ni/?role=applicant>.
59. Фармакоепідеміологія. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/289/farmakoepidemiologiya>.
60. Фармакоінформатика як джерело аргументів доказової медицини та оптимального рішення при виборі медичними працівниками схем фармакотерапії. Режим доступу: https://tdmuv.com/kafedra/internal/pharma_3/lectures_stud/.
61. Фармаконагляд. Результати діяльності з питань безпеки лікарських засобів. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/applicant/rezultati-diyalnosti-z-pitan-bezpeki-likarskih-zasobiv/?role=applicant>.
62. Фармаконагляд. ЕМА. 2023. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/doctors/2023-ema/?role=doctors>.
63. Федосюк РМ. Медико-соціальне обґрунтування системи периопераційної безпеки пацієнтів в анестезіології та інтенсивній терапії. Дис. на здобуття наук. ст. доктора мед. н., 14.02.03. – соціальна медицина. Київ, 2018. 472 с.
64. Шолойко НВ, Матвєєва ОВ, Гайдук КС. Історичні передумови створення системи фармаконагляду у світі. Фармацевтичний журнал; 2017;3-4:3-18.
65. About FDA. Food and Drug Administration. 2018. URL: <https://www.fda.gov/about-fda>.
66. Adverse Drug Events, Adverse Drug Reactions and Medication Errors. Frequently Asked Questions. VA Center for Medication Safety And VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel November 2006. URL: <https://www.pbm.va.gov/PBM/vacenterformedicationsafety/tools/AdverseDrugReaction.pdf>.
67. Adverse drug reactions. Jamie J Coleman, Sarah K Pontefract. Clinical Medicine. 2016, 16 (5) 481-485; DOI: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
68. Alarkawi D, Ali MS, Bliuc D, Center JR, Prieto-Alhambra D. The Challenges and Opportunities of Pharmacoepidemiology in Bone Diseases. JBMR Plus. 2018;2(4):187-194. doi:10.1002/jbm4.10051.
69. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). Saudi Pharm J. 2014;22(2):83-94. doi: 10.1016/j.jsps.2013.02.00.

70. A mine of information on potential safety risks. Uppsala Monitoring Centre. 2022. URL: <https://who-umc.org/pv-products/vigiflow/>.
71. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(6): 599-604. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x.
72. Aung, A.K., Walker, S., Khu, Y.L. et al. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol* 78, 781-791 (2022). URL: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03287-1>.
73. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):903-910. doi: 10.1007/s11096-018-0694-9.
74. Bencheikh RS, Benabdallah G. Medication errors: pharmacovigilance centres in detection and prevention. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(6): 687-90. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03426.x.
75. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva 1998. 160 p. URL: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>.
76. Benefit-risk methodology. 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/regulatory-science-research/benefit-risk-methodology>.
77. Best Practices for Signal Management in Pharmacovigilance. 2021. URL: <https://www.techsollifesciences.com/best-practices-for-signal-management-in-pharmacovigilance/>.
78. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New Engl J Med*. 2011;365(21):2002-2012. doi:10.1056/NEJMsa1103053.
79. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296(15):1858-66.
80. Calvo, B, Zúñiga, L. Risk Management Plan and Pharmacovigilance System. *Biopharmaceuticals: Biosimilars*. 2011. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/17372>.
81. Clinical trial designs. 2023. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/clinical-trial-designs/>.
82. Chaplin S. Monitoring drug safety: is the Yellow Card Scheme struggling? *Drug Safety*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1002/psb.1789>.
83. Cohagan B, Brandis D. Torsade de Pointes. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459388/>.

84. Comfort S, Dorrell D, Meireis S. MODified NARAnjo Causality Scale for ICSRs (MONARCSi): A Decision Support Tool for Safety Scientists. *Drug Saf.* 2018. 41, 1073-1085. URL: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0690-y>.
85. Communication Management and Its Relation to Marketing. 2023. URL: <https://communicationmgmt.usc.edu/blog/what-is-communications-management/>.
86. Communication. Wikipedia. 2023. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Communication>.
87. Database. 2023. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Database>.
88. Direct healthcare professional communication. Metamizole: Risk of drug-induced liver injury. 2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf.
89. DrugCard. Driving Pharmacovigilance forward with AI-enabled Data Intelligence. 2023. URL: <https://drug-card.io/>.
90. Effective Communications and Pharmacovigilance a presentation by Bruce Hugman Consultant to the Uppsala Monitoring Centre Pretoria September 2004. URL: <https://slideplayer.com/slide/7385102/>.
91. EMA pharmacovigilance system manual Version 1.3. EMA/623550/2013 Human Medicines Division. 2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-pharmacovigilance-system-manual_en.pdf.
92. Empedium. 2023. URL: <https://empedium.com/ua/>.
93. EudraVigilance. 2022. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>.
94. European Medicines Agency (EMA). 2023. URL: <https://www.ema.europa.eu>.
95. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparathi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):895. doi: 10.3390/medicina57090895.
96. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:744–747. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>.
97. Food and Drug Administration. 2023. URL: <https://www.fda.gov/>.
98. Giardina C, Cutroneo PM, Mocciaro E, et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: Results of the FORWARD (Facilitation of Reporting in Hospital Ward) Study. *Front Pharmacol.* 2018;9:350. doi: 10.3389/fphar.2018.00350.

99. Guidance on adverse drug reactions. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf.
100. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Second Edition. Report of CIOMS Working Group III and V. Geneva 1999. 98 p. URL: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/Guidelines-for-Preparing-Core-Clinical-Safety-Info-Drugs-Report-of-CIOMS-Working-Group-III-and-V.pdf>.
101. Hanne Keiling. 4 Types of Communication and How To Improve Them. 2022. URL: <https://www.indeed.com/career-advice/career-development/types-of-communication>.
102. Health Canada. 2023. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html>.
103. Herdeiro M. et al. Introductory Chapter: Pharmacovigilance and Public Health Safety. New Insights into the Future of Pharmacoepidemiology and Drug Safety, edited by Maria Herdeiro et al, IntechOpen, 2021. 10.5772/intechopen.95293.
104. Historical Overview of Pharmacovigilance. URL: <https://www.rxcourse.com/historical-overview-of-pharmacovigilance/>.
105. Horodnych O, Zimenkovsky A. Antibiotic allergy as a cause of hospitalization in adults: a hospital-based study in Ukraine. Pharm Pract (Granada). 2021;19(1):2055. doi: 10.18549/PharmPract.2021.1.2055.
106. Hsu JC, Hsieh CY, Yang YH, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. PLoS One. 2015; 10(4): e0124806. doi: 10.1371/journal.pone.0124806.
107. Implementing good practice – industry experience with medication errors. London, 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-implementing-good-practice-industry-experience-medication-errors-jo-emmott_en.pdf.
108. Improving pharmacovigilance through direct patient reporting. 2017. URL: <https://archive.cancerworld.net/patient-voice/improving-pharmacovigilance-through-direct-patient-reporting/>.
109. ISO/HL7 27953-2:2011. Health informatics – Individual case safety reports (ICSRs) in pharmacovigilance – Part 2: Human pharmaceutical reporting requirements for ICSR. 2022. URL: <https://www.iso.org/standard/53825.html>.
110. Jayet Moon, Veronica Stephens. EU MDR's Benefit-Risk Ratio: Making Your Clinical Evaluations Safety-Focused. 2022. URL: <https://www.meddeviceonline.com/doc/eu-mdr-s-benefit-risk-ratio-making-your-clinical-evaluations-safety-focused-0001>.
111. Johansson K, Olsson S, Hellman B, Meyboom RH. An analysis of Vigimed, a global e-mail system for the exchange of pharmacovigilance information. Drug Saf. 2007;30(10):883-9. doi: 10.2165/00002018-200730100-00006.

112. Kumar, M., Garg, R., Patil, H.C., & Patil, R.K. Effective Communication in Pharmacovigilance: Role & Set Up. *Journal of emerging technologies and innovative research*. 2020.
113. Kürzinger ML, Douarin L, Uzun I, El-Haddad C, Hurst W, Juhaeri J et al. Structured benefit-risk evaluation for medicinal products: review of quantitative benefit-risk assessment findings in the literature. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11. doi:10.1177/2042098620976951.
114. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2016;7(1):11-22. doi: 10.1177/2042098615615472.
115. Medication Errors and Adverse Drug Events, 2019 <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>.
116. Medication errors. EMA. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>.
117. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 2023. URL: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.
118. MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. URL: <https://www.fda.gov/safety/medwatch-fda-safety-information-and-adverse-event-reporting-program>.
119. Methods – PROTECT Benefit-Risk. 2022. URL: <https://protectbenefitrisk.eu/methods.html>.
120. Moore A, Crossley A, Ng B, Phillips L, Sancak Ö, Rainsford KD. Use of multicriteria decision analysis for assessing the benefit and risk of over-the-counter analgesics. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69:1364-1373.
121. Nagahama Y, VanBeek MJ, Greenlee JDW. Red man syndrome caused by vancomycin powder. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;50:149-150. doi:10.1016/j.jocn.2018.01.044.
122. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795-801.
123. Omar Aimer. Historical Overview of Pharmacovigilance. 2020. URL: <https://www.rxcourse.com/historical-overview-of-pharmacovigilance/>.
124. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). 2023. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/>.
125. Pharmacovigilance legislation. EMA. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/pharmacovigilance-legislation>.

126. Pharmacovigilance: Overview. EMA. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview#ema-pharmacovigilance-system-section>.
127. PHCY 6250: Drug Literature Evaluation: Primary and Secondary Sources. 2023. URL: <https://uwyo.libguides.com/c.php?g=97839&p=631994>.
128. Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: back to the future. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(5):486-492. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01847.x.
129. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015;109(7):309-18. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
130. Primary, Secondary, and Tertiary Sources. 2023. URL: <https://crk.umn.edu/library/primary-secondary-and-tertiary-sources>.
131. Risk communication in medicines. 2022. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/risk-communication-in-medicines/>.
132. Sai Priyanka Undavalli. A Breif Note on Vigimed. *Journal of Pharmacovigilance*. 2021. Vol. 9 Iss. 2 No: 299. P. 1-2.
133. Sánchez AR, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):709-15. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x.
134. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf*. 2017. 40(10). 855-869. doi:10.1007/s40264-017-0572-8.
135. SCOPE Work Package 5 Signal Management. Best Practice Guide – PDF Free Download. 2016. URL: <https://docplayer.net/79618432-Scope-work-package-5-signal-management-best-practice-guide.html>.
136. Signal detection – the complete guide. 2021. URL: <https://www.pharmalex.com/thought-leadership/blogs/signal-detection-the-complete-guide/>.
137. Signal management. European Medicines Agency (EMA). 2021. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management>.
138. Stepanyuk N, Pinyazhko O, Poshivak T, Bessarab T, Parfenyuk O, Sagach Y. Analysis of reports on adverse reactions and poor efficacy of medicines in Iviv region for the period of 2018-2020. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021;27(3-4):143-149. URL: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.143>.
139. Studies in Pharmacoepidemiology and their classification. 2023. URL: <https://learning.eupati.eu/mod/book/tool/print/index.php?id=664>.
140. Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic). 2023. URL: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home.html>.

141. The Institute for Safe Medication Practices (ISMP). URL: <https://www.ismp.org/report-medication-error>.
142. The Public Health System & the 10 Essential Public Health Services. 2021. URL: <https://www.cdc.gov/publichealthgateway/zz-sddev/essentialhealthservices.html>.
143. Therapeutic Goods Administration. 2023. URL: <https://www.tga.gov.au/>.
144. Thomas F, Abiri OT, Komeh JP, Conteh TA, Bah AJ, Kanu JS et al. Inconsistent Country-Wide Reporting of Adverse Drug Reactions to Antimicrobials in Sierra Leone (2017–2021): A Wake-Up Call to Improve Reporting. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(6):3264. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063264>.
145. Undavalli SP. A Breif Note on Vigimed. Journal of Pharamacovigilance. 2021;9(2):299. doi:10.35248/2329-6887.21.9.299.
146. UNICEF. 2023. URL: <https://www.unicef.org/what-we-do>.
147. Uppsala Monitoring Centre (UMC). URL: <https://who-umc.org/>.
148. Veronin MA, Schumaker RP, Dixit R. The Irony of MedWatch and the FAERS Database: An Assessment of Data Input Errors and Potential Consequences. J Pharm Technol. 2020;36(4):164-167. doi: 10.1177/8755122520928495.
149. VigiBase: WHO’s global database signalling harm and pointing to safer use. 2022. URL: <https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/>.
150. Welcome to the Yellow Card reporting site. URL: <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>.
151. What is a signal? Uppsala Monitoring Centre. 2022. URL: <https://who-umc.org/signal-work/what-is-a-signal/>.
152. What is Communication? 2023. URL: <https://www.vedantu.com/commerce/communication>.
153. World Health Organization. 2023. URL:<https://www.who.int/>.
154. Your window to a world of global safety insights. 2022. URL: <https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/>.

Карта-повідомлення
для надання пацієнтом та/або його представником інформації про ПР ЛЗ,
вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності ЛЗ, та/або
несприятливу подію після імунізації/туберкулінодіагностики

1. Інформація про пацієнта	Прізвище _____ Ім'я _____ По батькові _____ Адреса _____ Тел./факс _____
2. Інформація про підозрюваний ЛЗ, вакцину, туберкулін	Торговельна назва _____ Форма випуску _____ Виробник _____
3. Інформація про призначення підозрюваного ЛЗ, вакцини, туберкуліну	Підозрювані ЛЗ, вакцина, туберкулін були призначені пацієнту лікарем ☐ так ☐ ні Пацієнт застосував підозрювані ЛЗ, вакцину, туберкулін без призначення лікаря ☐ так ☐ ні
4. Опис проявів ПР ЛЗ, вакцини, туберкуліну та/або несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики та/або зазначення про відсутність ефективності ЛЗ	
5. Інформація про повідомника	Прізвище _____ Ім'я _____ По батькові _____ Адреса _____ Тел./факс _____
6. Інформація про лікаря, заклад охорони здоров'я та місце проживання пацієнта, у якого спостерігалась ПР ЛЗ, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності ЛЗ, та/або несприятлива подія після імунізації/туберкулінодіагностики	Прізвище _____ Ім'я _____ По батькові _____ Місцезнаходження закладу охорони здоров'я _____ Тел./факс _____ Найменування закладу охорони здоров'я, де працює лікуючий лікар _____ Місце проживання пацієнта _____

Вимоги до заповнення карти-повідомлення пацієнта:

1. Інформація про пацієнта (зазначаються прізвище, ім'я та по батькові пацієнта, у якого спостерігалась ПР при застосуванні ЛЗ, вакцини, туберкуліну, та/або відсутність ефективності ЛЗ, та/або несприятлива подія після імунізації/ туберкулінодіагностики, адреса місця проживання та телефон).
2. Інформація про підозрюваний ЛЗ, чи вакцину, чи туберкулін (зазначаються торговельна назва, лікарська форма, виробник).
3. Інформація про призначення підозрюваного ЛЗ, чи вакцини, чи туберкуліну (відмічається відповідна позиція).
4. Опис проявів ПР ЛЗ, вакцини, туберкуліну та/або несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики та/або зазначення про відсутність ефективності ЛЗ (детально описується ПР, несприятлива подія після імунізації/туберкулінодіагностики, включаючи безпосередній прояв ПР, несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, а також зазначається стислий опис усієї клінічної інформації, що може стосуватися виявленої ПР, несприятливої події після імунізації/туберкулінодіагностики, або надається інформація щодо відсутності ефективності ЛЗ).
5. Інформація про повідомника (зазначаються прізвище, ім'я та по батькові, адреса місця проживання, номер телефону того, хто подає карту-повідомлення).
6. Інформація про лікаря, заклад охорони здоров'я та місце проживання пацієнта, у якого спостерігалась ПР на ЛЗ, вакцину, туберкулін, та/або відсутність ефективності ЛЗ, та/або несприятлива подія після імунізації/туберкулінодіагностики (зазначаються прізвище, ім'я та по батькові лікуючого лікаря, адреса місця роботи, номер телефону та найменування закладу охорони здоров'я, в якому працює лікуючий лікар, місце проживання пацієнта, у якого спостерігалась ПР на ЛЗ, вакцину, туберкулін, та/або відсутність ефективності ЛЗ, та/або несприятлива подія після імунізації/туберкулінодіагностики).

Карта-повідомлення про ПР, яку заповнюють медичні та фармацевтичні працівники

КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ВАКЦИНИ, ТУБЕРКУЛІНУ, ТА/АБО ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ТА/АБО НЕСПРИЯТЛИВУ ПОДІЮ ПІСЛЯ ІМУНІЗАЦІЇ/ТУБЕРКУЛІНОДІАГНОСТИКИ (НППІ)	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ Форма № 137/о
Повідомлення заповнюється та надається до державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (вул. Ушинського, 40, м. Київ, 03151, Департамент фармаконагляду; тел/факс: +38 (044) 498-43-58; e-mail: vigilance@dec.gov.ua). Електронна форма карти-повідомлення розміщена на https://aisf.dec.gov.ua	

І. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПАЦІЄНТА

П.І.Б.	Номер історії хвороби/амбулаторної карти	Дата народження/вік	Стать	Вага (кг)	Зріст (см)
			☐ чол. ☐ жін.		

ІІ. ПІДОЗРЮВАНІ ПР/ВЕ/НППІ

Підозрювана ПР/НППІ (опишіть кожен клінічний прояв ПР/НППІ із зазначенням дат та часу початку і закінчення та наслідку)/Зазначення ВЕ Дата та час початку ПР/ВЕ/НППІ _____ Дата та час закінчення ПР/ВЕ/НППІ _____ Корекція ПР/ВЕ/НППІ: ☐ без лікування ☐ немедикаментозне лікування ☐ медикаментозна терапія ☐ хірургічне втручання ☐ діаліз	Наслідок ПР/ВЕ/НППІ ☐ видужання без наслідків ☐ видужує ☐ без змін ☐ видужання з наслідками ☐ смерть ☐ невідомо
Чи вважаються ці прояви ПР/НППІ серйозними (стосується випадку ПР/НППІ в цілому) ☐ так ☐ ні Якщо так, зазначається, чому ПР/НППІ вважається серйозною (відмічається одна або декілька причин): ☐ смерть пацієнта / ____ / ____ / ____ / (дата смерті) ☐ тривала непрацездатність ☐ загроза життю ☐ вроджені вади розвитку ☐ госпіталізація/продовження госпіталізації пацієнта ☐ інша важлива медична оцінка ☐ інвалідність ☐ групова НППІ	

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНІ ЛЗ, ВАКЦИНУ, ТУБЕРКУЛІН

Підозрювані ЛЗ, вакцина, туберкулін (торговельна назва, лікарська форма, виробник)	Номер серії	Показання (за можливості за МКХ-10)	Сила дії	Разова доза	Кратність приймання	Спосіб введення	Дата та час початку терапії	Дата та час закінчення терапії

Заходи, що вживались стосовно підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну для корекції ПР/ВЕ/НППІ

- ☐ відміна підозрюваного ЛЗ ☐ невідомо
☐ не застосовано (наприклад, якщо підозрювані ЛЗ, вакцина, туберкулін застосовуються одноразово)
☐ медикаментозна терапія ПР/ВЕ/НППІ (зазначаються ЛЗ, сила дії, тривалість призначення)

Чи призначалися підозрювані ЛЗ, вакцина повторно ☐ так ☐ ні

Якщо так, зазначається, чи було:

- ☐ зниження дози підозрюваного ЛЗ (наскільки)
☐ збільшення дози підозрюваного ЛЗ (наскільки)
☐ дозу не змінювали

Чи виникала повторно ПР/ВЕ після повторного призначення підозрюваного ЛЗ ☐ так ☐ ні

IIIa. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ У ВИПАДКУ НППІ НА ВАКЦИНИ АБО ТУБЕРКУЛІН

Категорія імунізації або туберкулінодіагностики	Категорія НППІ
☐ масова кампанія імунізації ☐ щеплення за віком ☐ дитячий дошкільний заклад ☐ школа ☐ медичний кабінет для тих, хто	☐ реакція на вакцину/туберкулін ☐ програмна помилка ☐ випадкова подія ☐ реакція на ін'єкцію/страх перед імунізацією/туберкулінодіагностикою

подорожує ☐ проведення туберкулінодіагностики ☐ інше		☐ невідомо		
Номер дози (для вакцини)		Місце введення вакцини/ туберкуліну		Спосіб введення вакцини/ туберкуліну
☐ перший ☐ другий ☐ третій	☐ четвертий ☐ п'ятий ☐ > п'ятого	☐ ліве плече ☐ праве плече ☐ плече (без уточнення) ☐ ліве стегно ☐ праве стегно	☐ стегно (без уточнення) ☐ ліве передпліччя ☐ праве передпліччя ☐ передпліччя (без уточнення)	☐ перорально ☐ внутрішньом'язово ☐ внутрішньошкірно ☐ підшкірно ☐ інше _____
Термін зберігання /___/___/___/				
Дані анамнезу життя особи, якій було проведено імунізацію/туберкулінодіагностику (щеплювальний анамнез, наявність реакцій на попередні введення вакцин, туберкуліну, наявність гострого або загострення хронічного захворювання протягом 1-1,5 місяців до проведення імунізації/туберкулінодіагностики, застосування імуносупресивної терапії протягом 1 місяця та препаратів крові протягом 3 місяців до проведення імунізації/туберкулінодіагностики тощо)				

IV. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ

(за винятком препаратів, що застосовувалися для корекції наслідків
ПР/ВЕ/НППІ)

Супутні ЛЗ, (торговельна назва, лікарська форма, виробник, номер серії)	Показання (за можливості за МКХ-10)	Сила дії	Разова доза	Кратність приймання	Спосіб введення	Дата початку терапії	Дата закінчення терапії

Інша важлива інформація (супутні діагнози, дані лабораторно-інструментальних досліджень, алергоанамнез, вагітність із зазначенням строку вагітності, способу зачаття, результату вагітності (якщо вагітність завершилась, зазначаються дати пологів, тип пологів тощо))

V. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА П.І.Б. _____ Спеціальність _____ Заклад охорони здоров'я _____ Місцезнаходження _____ Е-mail _____ Тел. _____ Дата _____	VI. ІНФОРМАЦІЯ ПРО МЕДИЧНОГО/ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СПЕЦІАЛІСТА (якщо не повідомник) П.І.Б. _____ Спеціальність _____ Заклад охорони здоров'я _____ Місцезнаходження _____ Е-mail _____ Тел. _____ Дата _____
--	--

Вимоги до заповнення карти-повідомлення:

1. Інформація про пацієнта:

- П.І.Б. пацієнта (прізвище, ім'я та по батькові пацієнта зазначаються першими літерами. Якщо повідомлення стосується ЛЗ, вакцини, які приймала вагітна жінка, а ПР виникла у плода, всі дані (за винятком ПР) надаються про матір).
- Номер історії хвороби/амбулаторної карти (указується номер історії хвороби чи амбулаторної карти пацієнта).
- Дата народження/вік (зазначаються день, місяць та рік народження пацієнта. Для пацієнтів віком від 3 років та старше зазначаються роки (наприклад, 4 роки); для пацієнтів до 3 років – місяці (наприклад, 24 місяці); для пацієнтів віком до місяця – дні (наприклад, 5 днів)).
- Стать (позначається або Ж, або Ч. Якщо повідомлення стосується ЛЗ, вакцини, які приймала вагітна жінка, а побічна реакція виникла у плода, всі

дані (за винятком побічної реакції) надаються про матір із зазначенням триместру вагітності).

- Вага (зазначається вага пацієнта у кг).
- Зріст (зазначається зріст пацієнта у см).

2. Підозрювані ПР/ВЕ/НППІ:

- Підозрювана ПР/НППІ (*описується кожен клінічний прояв ПР/НППІ із зазначенням дат та часу початку, закінчення та наслідку*)/Зазначення ВЕ (описується кожна ПР/НППІ із зазначенням дат та часу початку і закінчення та наслідку ПР/ВЕ/НППІ. У повідомленні щодо вроджених аномалій плода вказується дата народження дитини або строк вагітності).
- Наслідок ПР/ВЕ/НППІ (зазначаються відповідні позиції).
- Корекція ПР/ВЕ/НППІ (зазначаються відповідні позиції).
- Якими вважаються прояви ПР/НППІ (стосується випадку ПР/НППІ в цілому) (зазначаються відповідні позиції. У разі групової НППІ карти-повідомлення заповнюються на кожного пацієнта, у якого зареєстрована НППІ та якому була проведена імунізація/туберкулінодіагностика).

3. Інформація про підозрюваний ЛЗ, вакцину, туберкулін

- Підозрюваний ЛЗ, вакцина, туберкулін (торговельна назва, форма випуску, виробник) (указуються торговельна назва ЛЗ, вакцини, туберкуліну, що підозрюються у причетності до виникнення ПР/ВЕ/НППІ, лікарська форма, виробник).
- Номер серії (зазначається номер серії підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Показання (зазначаються показання для призначення підозрюваного ЛЗ, вакцини, туберкуліну (за можливості за МКХ-10)).
- Сила дії (указується вміст діючої(их) речовини (речовин) у кількісному вираженні на одиницю дози, або одиницю об'єму, або одиницю маси відповідно до лікарської форми підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Разова доза (указується разова доза підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Кратність приймання (указується кратність приймання підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Спосіб введення (указується спосіб введення підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Дата та час початку терапії (зазначаються день, місяць, рік та час призначення підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
- Дата та час закінчення терапії (зазначаються день, місяць, рік та час закінчення застосування підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).

- Заходи, що вживались стосовно підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну для корекції ПР/ВЕ/НППІ (зазначаються відповідні позиції).
4. Додаткова інформація у випадку НППІ на вакцини або туберкулін:
- Категорія імунізації або туберкулінодіагностики (позначкою у відповідній клітинці відмічається категорія імунізації або туберкулінодіагностики).
 - Категорія НППІ (позначкою у відповідній клітинці відмічається категорія НППІ).
 - Номер дози (для вакцини) (позначкою у відповідній клітинці відмічається номер дози вакцинального комплексу).
 - Місце уведення вакцини/туберкуліну (позначкою у відповідній клітинці відмічається місце уведення вакцини/туберкуліну).
 - Спосіб уведення вакцини/туберкуліну (позначкою у відповідній клітинці відмічається спосіб уведення вакцини/туберкуліну).
 - Дані анамнезу життя особи, якій було проведено щеплення/туберкулінодіагностику (щеплювальний анамнез, наявність реакцій на попередні введення вакцин, туберкуліну, наявність гострого або загострення хронічного захворювання протягом 1-1,5 місяців до проведення імунізації/туберкулінодіагностики, застосування імуносупресивної терапії протягом 1 місяця та препаратів крові протягом 3 місяців до проведення імунізації тощо) (зазначається інформація щодо щеплювального анамнезу, наявності реакції на попередні введення вакцин, туберкуліну, наявності гострого або загострення хронічного захворювання протягом 1-1,5 місяців до проведення імунізації/туберкулінодіагностики, застосування імуносупресивної терапії протягом 1 місяця та препаратів крові протягом 3 місяців до проведення імунізації/туберкулінодіагностики тощо).
5. Інформація про супутні ЛЗ (за винятком ЛЗ, які застосовувалися для корекції наслідків ПР/НППІ/ВЕ)
- Супутні ЛЗ, вакцина, туберкулін (торговельна назва, лікарська форма, виробник, номер серії) (вказуються торговельні назви супутніх ЛЗ, які призначались, їх форма випуску, виробник, номер серії).
 - Показання (зазначаються показання для призначення супутніх ЛЗ, вакцини, туберкуліну (за можливості за МКХ-10)).
 - Сила дії (вказується вміст діючої(их) речовини (речовин) у кількісному вираженні на одиницю дози, або одиницю об'єму, або одиницю маси відповідно до лікарської форми супутніх ЛЗ, вакцин, туберкуліну).
 - Разова доза (вказується разова доза підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).

- Кратність приймання (указується кратність приймання підозрюваних ЛЗ, вакцини, туберкуліну).
 - Спосіб введення (указується спосіб введення супутніх ЛЗ, вакцин, туберкуліну).
 - Дата початку терапії (зазначаються день, місяць та рік призначення супутніх ЛЗ, вакцин, туберкуліну).
 - Дата закінчення терапії (зазначаються день, місяць та рік закінчення застосування супутніх ЛЗ, вакцин, туберкуліну).
 - Інша важлива інформація (супутні діагнози, дані лабораторно-інструментальних досліджень, алергоанамнез, вагітність із зазначенням строку вагітності, способу зачаття, результату вагітності (якщо вагітність завершилась, зазначаються дата пологів, тип пологів тощо)) (зазначаються дані, які можуть впливати на прояв ПР/відсутність ефективності, але безпосередньо з ним не пов'язані).
6. Інформація про повідомника:
- Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові повідомника, спеціальність, організація (заклад охорони здоров'я), поштова адреса організації, електронна адреса, телефон, дата заповнення.
7. Інформація про медичного/фармацевтичного спеціаліста (якщо не повідомник)
- Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові медичного/фармацевтичного спеціаліста, спеціальність, заклад охорони здоров'я, місцезнаходження, електронна адреса, телефон, дата заповнення.

Вимоги до складання повідомлення про підозрювану непередбачувану серйозну ПР

1. Ідентифікація клінічного випробування

Ідентифікація клінічного випробування (кодований номер протоколу, привласненого спонсором, за наявності – номер *EudraCT*). *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*, Європейська база даних клінічних випробувань.

2. Інформація про досліджуваного

Ідентифікаційний номер досліджуваного. Ініціали. Стать. Вік та/або дата народження. Вага. Зріст.

3. Інформація про підозрюваний ЛЗ

Назва досліджуваного ЛЗ (або торговельна назва). Міжнародна непатентована назва. Номер серії. Показання для призначення або вивчення. Лікарська форма, дозування. Добова доза та режим призначення. Спосіб призначення. Дата та час початку лікування. Дата та час припинення лікування або тривалість лікування. Розкодування: так / ні / не застосовувалось, результати:

- оцінка причинно-наслідкового зв'язку, що надана дослідником;
- оцінка причинно-наслідкового зв'язку, що надана спонсором;
- коментарі фахівців, якщо необхідно (наприклад, якщо оцінка спонсора щодо зв'язку з підозрюваною непередбачуваною серйозною ПР не збігається з оцінкою дослідника, підозра, що супутні ЛЗ відіграють роль у розвитку реакції безпосередньо або внаслідок взаємодії).

4. Супутнє лікування

Для супутніх ЛЗ (враховуючи безрецептурні) та немедикаментозних засобів лікування надається та сама інформація, що і для досліджуваного ЛЗ, враховуючи виробника, якщо відомо.

5. Інформація про підозрювану непередбачувану серйозну ПР

Повний опис реакції. Дата та час початку реакції. Дата та час припинення або тривалість реакції. Інформація про відміну та повторне призначення підозрюваного ЛЗ. Місце розвитку реакції (клініка, поліклініка, вдома). Наслідок: інформація про видужання або будь-які наслідки, будь-які проведені специфічні тести та/або лікування та їх результати.

У разі смерті – її причина та коментарі щодо можливого причинно-наслідкового зв'язку з підозрюваним досліджуваним ЛЗ.

Будь-яка інша інформація, що може бути корисна для оцінки підозрюваної непередбачуваної серйозної ПР (супутні захворювання, алергологічний анамнез, алкогольна залежність).

6. Дані про дослідника, що надав первинну інформацію

П. І. Б. Місце проведення дослідження. Контактний номер телефону. Займана посада.

7. Інформація про спонсора/заявника та адміністративні дані

Дата даного повідомлення. Джерело інформації. Дата отримання повідомлення спонсором/заявником. Країна, де виникла реакція. Тип повідомлення (первинне, додаткове). Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи; місцезнаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи. П.І.Б., займана посада, контактний номер телефону та факс контактної особи, відповідальної за подання інформації про ПР. Номер випадку непередбачуваної серйозної ПР, наданий спонсором/заявником (номер має бути єдиним для первинного та наступних повідомлень про один і той самий випадок).

Вимоги до структури оновлюваного звіту з безпеки досліджуваного ЛЗ, що перебуває у стадії розробки (DSUR - Development Safety Update Report)

Зміст DSUR складається з 20 розділів:

1. Вступ.
2. Міжнародний ліцензійний/реєстраційний статус.
3. Заходи, прийняті з причин безпеки в звітний період.
4. Зміни у референтній інформації з безпеки.
5. Перелік клінічних випробувань, які проводяться чи завершені у звітний період.
6. Оцінка кумулятивної експозиції (загального впливу):
 - 6.1. Кумулятивна експозиція у програмі розробки.
 - 6.2. Експозиція пацієнта (вплив на пацієнта) на основі маркетингового досвіду.
7. Дані в переліках та зведених таблицях:
 - 7.1. Референтна інформація.
 - 7.2. Переліки серйозних ПР за звітний період.
 - 7.3. Кумулятивні/загальні зведені таблиці серйозних побічних явищ.
8. Важливі результати клінічних випробувань за звітний період:
 - 8.1. Завершені клінічні випробування.
 - 8.2. Клінічні випробування, які проводяться.
 - 8.3. Довгостроковий контроль (спостереження).
 - 8.4. Інше терапевтичне використання досліджуваного ЛЗ.
 - 8.5. Нові дані з безпеки, пов'язані з комбінованими методами лікування.
9. Дані з безпеки, отримані під час неінтервенційних випробувань.
10. Інша інформація з безпеки у контексті клінічного випробування.
11. Дані з безпеки на основі маркетингового досвіду.
12. Неклінічні дані.
13. Література.
14. Інші DSURs.
15. Відсутність ефективності.
16. Інформація, специфічна для регіону.
17. Інформація, яка надійшла пізніше.
18. Сумарна оцінка безпеки:
 - 18.1. Оцінка ризиків.
 - 18.2. Питання співвідношення користі-ризиків.
19. Резюме важливих ризиків.
20. Висновки.

**Перелік лікових комбінацій, при застосуванні яких зростає ризик
виникнення алергічних реакцій**

Комбінації «антибактерійний ЛЗ – інші ЛЗ»	
бацитрацин	аміноглікозиди, цефалоспорини
ванкоміцин	міорелаксанти
Комбінації «antineoplastичний ЛЗ – інші ЛЗ»	
альдеслейкін	дакарбазин, цисплатин (antineoplastичні ЛЗ); інтерферон альфа (імуностимулятор); тамоксифен (антиестрогенний ЛЗ)
прокарбазин	протиепілептичні ЛЗ
ритуксимаб	моноклональні антитіла
Комбінації «антисептичний ЛЗ – інші ЛЗ»	
натрію тетраборат	ЛЗ для наскірного застосування, до складу яких входять борна кислота, гормони, клотримазол, фенол
фурагін розчинний	етанол-вмісні ЛЗ
Комбінації «ЛЗ для ФТ серцево-судинних захворювань – інші ЛЗ»	
блокатори β-адренорецепторів	алергени, які застосовуються для імунотерапії; екстракти алергенів для проведення шкірних проб; рентгеноконтрастні йодовмісні ЛЗ
зофеноприл (інгібітори АПФ)	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти); імунодепресанти, цитостатики; прокаїнамід (антиаритмічний ЛЗ)
тіазидні діуретики	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)
Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ	
анальгетики-антипіретики, НПЗЗ*	<i>comb drug</i> : метамізол натрію + кофеїн + тіаміну гідрохлорид; <i>comb drug</i> : метамізол натрію + пітофенону гідрохлорид + фенпіверинію бромід
апротинін (інгібітор фібринолізу)	інфузійні розчини, що містять декстран
ціанокобаламін (вітамін групи В)	нікотинова кислота (периферичний вазодилататор); тіаміну гідрохлорид (вітамін групи В)

Різні дерматологічні прояви потенційних лікових взаємодій

Комбінації «антибактерійний ЛЗ – інші ЛЗ»		
↑ ризику висипань	амоксацилін, ампіцилін, бензатину бензилпеніцилін; цефоперазон	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)
	ампіцилін	цефоперазон (цефалоспорин)
	klarитроміцин	ефавіренз (противірусний ЛЗ)
еритема	антибактерійні ЛЗ	нікотинова кислота (периф. вазодилататор)
еритема, свербіж, кропивниця	ванкомицин	анестетики
різні шкірні реакції	ципрофлоксацин	індометацин (НПЗЗ)
Інші комбінації ЛЗ-ЛЗ		
↑ ризику висипань	тріамцинолон (ГКС), флудрокортизон (мінералокортикоїд)	анаболічні стероїди; андрогени
висипання, еритема, свербіж	інтерлейкін-2* (інтерлейкін)	рентгеноконтрастні йодовмісні ЛЗ*
дерматит	динатрію фолінат (ЛЗ для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії)	флюороурацил (антинеопластичний ЛЗ)
кропивниця	трамадол (наркотичний анальгетик)	НПЗЗ
різні шкірні реакції	алопуринол (ЛЗ, що пригнічує утворення сечової кислоти)	еналаприл, каптоприл, лізиноприл (інгібітори АПФ)
	карбамазепін (протиепілептичний ЛЗ)	ранітидин, фамотидин (блокатори H ₂ -гістамінових рецепторів)

Примітка: *ризик розвитку ПР при застосуванні обох ЛЗ у часовому інтервалі менше 2-х тижнів; ↑ – зростання

Опитувальник Наранжо

Запитання	Так	Ні	Не знаю
1. Чи були раніше достовірні повідомлення про цю реакцію?	1	0	0
2. Чи виникла реакція після введення підозрюваних ліків?	2	1	0
3. Чи покращився стан хворого після припинення введення ліків або після введення специфічного антагоніста?	1	0	0
4. Чи відновилася побічна реакція після повторного введення лікарського засобу?	2	-1	0
5. Чи є інші причини, які могли б викликати реакцію?	-1	0	0
6. Чи відновилася реакція після приймання/введення плацебо?	-1	1	0
7. Чи були ліки знайдені в крові (або інших рідинах) в концентраціях, відомих як токсичні?	1	0	0
8. Чи була реакція важчою після збільшення дози і менш важкою після її зменшення?	1	1	0
9. Чи наголошував хворий на аналогічну реакцію на ті ж або подібні ліки при будь-яких минулих його прийманнях?	1	0	0
10. Чи була подібна реакція підтверджена об'єктивно?	1	0	0



Видавець «ФОП Середняк Т.К.», 49000, Дніпро, 18, а/с 1212
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного
реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 4379 від 02.08.2012.
Ідентифікатор видавця в системі ISBN 8139
49000, Дніпро, 18, а/с 1212
тел. (096)-308-00-38, (056)-798-04-00
E-mail: 7980400@gmail.com