

# Фармаконагляд: головні результати 2013 року

**О.В. Матвєєва**, к.мед.н., директор департаменту,  
**В.П. Яйченя**, начальник відділу інформаційно-аналітичної роботи,  
**О.І. Євко**, відділ організації роботи регіональних відділень фармаконагляду,  
**І.О. Логвіна**, заступник директора, Департамент післяреєстраційного нагляду  
ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Етимологічними коренями слова pharmaco-vigilance, яке в українській адаптації звучить як «фармаконагляд», є грецьке слово pharmakon – лікарський засіб та латинське vigilare – спостерігати. Отже, насправді фармаконагляд (ФН) – це синонім словосполучення «безпека застосування лікарських засобів».

Згідно з дефініцією, викладеною в наказі МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування» зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005 (далі – наказ МОЗ № 898), **фармаконагляд – вид діяльності, пов’язаний зі збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій (ПР) чи проблем, пов’язаних із застосуванням лікарських засобів (ЛЗ).**

Нагляд за безпекою застосування лікарських засобів в Україні за дорученням МОЗ України здійснює ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – Центр). Департамент післяреєстраційного нагляду (далі – Департамент) – структурний підрозділ Центру, є центральною ланкою системи ФН України і безпосередньо задіяний у його здійсненні в Україні. Нижче наводимо основні результати спостереження за безпекою застосування ЛЗ в Україні за минулий рік.

Вітчизняна система ФН ще у 2011 р. досягла оптимального рівня інформування лікарями про випадки побічних реакцій на лікарські засоби (ПР ЛЗ), рекомендованого ВООЗ: понад 200 повідомлень на 1 млн населення. А у 2013 р. показник інформування вже сягнув 365 повідомлень на 1 млн населення. Станом на 01.01.2014 р. база даних Департаменту щодо безпеки містить понад 80 тис. повідомлень про ПР ЛЗ, отриманих від вітчизняних лікарів, а починаючи з 2007 р. спостерігається стійка динаміка їх зростання (рисунок).

Проте не всі надіслані карти-повідомлення (КП) вводяться до бази даних. Протягом останніх трьох років близько 2 тис. КП щороку відсіюються, що найчастіше зумовлено такими причинами:

- надходження дублюючої інформації;
- неможливість уточнення важливих даних щодо випадку ПР ЛЗ;

- відсутність причинно-наслідкового зв’язку між ПР і підозрюваним ЛЗ.

Серед загальної кількості повідомлень, отриманих у минулому році, у 10 сповіщалося про відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ, а у 16 – про летальні наслідки ПР ЛЗ.

Аналіз отриманих у 2013 році даних свідчить про зростання на 13%, як порівняти з 2012 роком, кількості закладів охорони здоров’я (ЗОЗ), що долучилися до процесу інформування про випадки ПР ЛЗ. Загальна частка ЗОЗ України, лікарі яких повідомляють про ПР ЛЗ, становила 57%. Отже, як ми бачимо, не всі ЗОЗ інформують про ПР ЛЗ, що потребує реакції з боку керівної ланки системи охорони здоров’я, увагу яких звертаємо на наказ МОЗ України від 31.10.2012 р. № 857 «Про своєчасне надання інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів працівниками закладів охорони здоров’я».

Залучення ЗОЗ у процес інформування про несприятливі наслідки застосування ЛЗ відрізняється у регіонах. Результати проведеного аналізу за цим показником дають змогу розділити регіони на чотири групи (табл. 1).

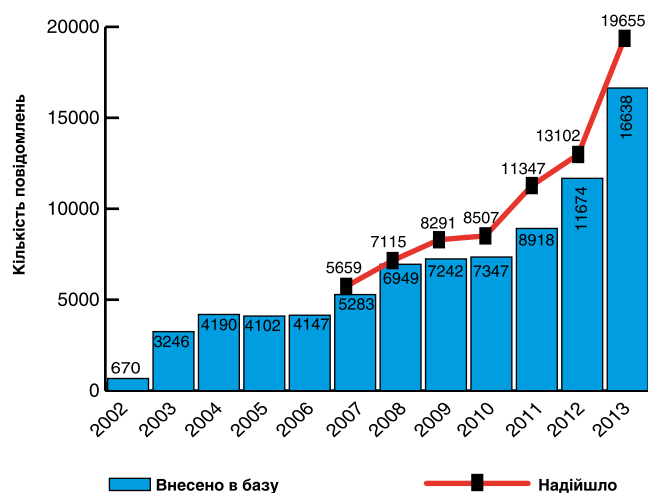


Рисунок. Динаміка надходження повідомлень про випадки ПР ЛЗ від лікарів України

Таблиця 1. Частка ЗОЗ у регіонах України, що надавали повідомлення про ПР ЛЗ у 2013 р.

Частка ЗОЗ, звідки надходили повідомлення про випадки ПР ЛЗ	Регіони
> 50%	АР Крим, м. Севастополь, м. Київ, Луганська, Харківська, Хмельницька, Вінницька, Тернопільська, Херсонська, Івано-Франківська, Запорізька області
40-50%	Закарпатська, Київська, Миколаївська, Донецька, Чернігівська, Полтавська, Черкаська, Сумська області
30-40%	Волинська, Кіровоградська, Дніпропетровська, Чернівецька області
< 30%	Житомирська, Львівська, Одеська, Рівненська області

При цьому 45,8% ЗОЗ надають від однієї до трьох КП про випадки ПР ЛЗ; 34,9% – 4-10 КП; 18,1% – 11-50 КП і лише 1,07% – 51-100 КП на рік. Це значно знижує об'єктивність оцінки безпеки застосування ліків загалом та, зокрема, у самому ЗОЗ, як і виявлення проблем, пов'язаних із застосуванням ліків.

Слід зауважити, що зміни, внесені наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005 до наказу МОЗ № 898, значно розширили коло репортерів, які повідомляють про випадки ПР та/або ВЕ ЛЗ. З моменту набуття чинності цього наказу не лише лікарі та заявники, а й медсестри, фельдшери, акушери, провізори, фармацевти та споживачі ЛЗ можуть повідомляти про випадки ПР та/або ВЕ ЛЗ. Поняття «споживач ЛЗ» включає пацієнтів та їхніх представників. У 2013 р. основна кількість КП, як і в попередні роки, надійшла від лікарів, проте почали надходити повідомлення про ПР та ВЕ також від пацієнтів і їхніх представників та медичних сестер. Кілька повідомлень надійшло від клінічного провізора.

### Активний фармаконагляд

Повідомлення, що надходять до Департаменту Центру, отримані методом спонтанних повідомлень за здійсненням пасивного ФН. У такий спосіб можна вирішити багато нагальних проблем, що стосуються безпеки та ефективності ЛЗ, знайти відповіді на гострі питання, швидко прийняти регуляторні рішення. Сьогодні галузь охорони здоров'я, особливо державні програми, потребує відповідей на питання, які можна отримати за допомогою активних методів здійснення ФН.

Згідно з Настановою Е2Е «Планування фармаконагляду» (E2E: Pharmacovigilance Planning), виданою конференцією ІСН (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), *активний ФН*, на протигагу пасивному, використовується для визначення частоти побічних явищ шляхом здійснення безперервного, заздалегідь запланованого процесу.

Завдяки активному фармаконагляду стають можливими:

- оцінка та підтвердження сигналів (принципово нової інформації про ЛЗ), виявлених у процесі здійснення пасивного ФН;
- отримання більш повної інформації шляхом тривалого спостереження за результатами лікування;
- вивчення безпеки застосування ЛЗ, особливо нових та препаратів-сиріт;

- оцінка частоти ПР;
- виявлення нових ПР, зокрема тих, що є результатом взаємодії ЛЗ;
- визначення ступеня і факторів ризику, зокрема при використанні різних схем терапії чи окремих препаратів;
- оцінка безпеки застосування ЛЗ в особливих групах пацієнтів;
- використання отриманих даних при складанні й оновленні медико-технологічних документів усіх рівнів надання медичної допомоги, створенні рекомендацій з мінімізації ризиків.

Однак активний ФН не повинен і не може бути повсякденною практикою. Його необхідно використовувати в разі виявлення проблеми, що потребує дослідження та вирішення. При цьому слід розуміти, що активний ФН не є альтернативою пасивному, це – взаємодоповнюючі методи, які підтверджуються й нижченаведеним вітчизняним досвідом.

Минулого року до Департаменту Центру почали надходити повідомлення про випадки ВЕ при застосуванні лікарського засобу Креазим для лікування муковісцидозу у дітей. До речі, перші повідомлення надійшли саме від споживачів ЛЗ. Вони були підтвержені лікарями та обґрунтовані даними лабораторних досліджень. Чотири КП про відсутність ефективності Креазиму, отримані методом спонтанних повідомлень, стали підставою для наступних кроків при застосуванні активних методів ФН при зборі інформації. Було проведено активний збір усієї інформації щодо ефективності та безпеки застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є панкреатин, а також заміни панкреатиновмісних препаратів у зв'язку з виникненням несприятливих наслідків лікування у дітей, хворих на муковісцидоз.

Аналіз отриманої інформації виявив, що у зв'язку з виникненням ПР та/або ВЕ під час лікування у 19,3% пацієнтів відбулася повна або часткова заміна Креазиму на Креон. У зв'язку з цим було створено тимчасову робочу групу МОЗ України, яка провела експертну оцінку фармацевтичної, хімічної, біологічної та клінічної частин реєстраційного досьє ЛЗ Креазим, капсули тверді, кишковорозчинні № 20 (10 × 2) у блістерах (заявник – ПрАТ «Технолог», Україна); проконтролювала якість відповідних серій лікарського засобу Креазим, при застосуванні яких виникли випадки ВЕ; перевірила дані, отримані від лікарів та споживачів ЛЗ щодо випадків ВЕ при застосуванні препарату Креазим за показанням «муковіс-

цидоз». За результатами проведеного аналізу тимчасова робоча група МОЗ запропонувала заявнику Креазим:

- провести післяреєстраційне дослідження ефективності та безпеки ЛЗ Креазим у дітей з муковісцидозом та надати звіт цього дослідження до Центру не пізніше 2016 р.;
- до моменту отримання результатів зазначеного вище дослідження переглянути чинну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Креазим, вилучити з показань до його застосування «муковісцидоз»;
- до 15.08.2013 р. надати заяву про внесення змін згідно з порядком, визначеним законодавством.

Також було прийнято рішення про те, що у разі відмови заявником вносити зміни МОЗ України тимчасово припинити дію реєстраційного посвідчення на ЛЗ Креазим.

Проте заявник вчасно і в повному обсязі виконав усі рекомендації. Наказом МОЗ України від 23.09.2013 р. № 826 було затверджено зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креазим 10 000, Креазим 20 000: вилучено з показань для його застосування «муковісцидоз».

У 2013 р. в Україні було реалізовано два проекти з активного ФН. За сприяння ВООЗ було проведено ретроспективне дослідження впливу тенофовіровмісних схем антиретровірусної терапії на функцію нирок у хворих на ВІЛ-інфекцію. Отримані результати, зокрема, дали змогу розробити рекомендації, що сприяють забезпеченню подальшого застосування тенофовіру та зменшенню виникнення несприятливих наслідків при застосуванні тенофовіровмісних схем лікування.

Ще одним прикладом здійснення активного ФН є епідеміологічне дослідження «Вивчення стану імунітету проти кашлюка у дітей, щеплених вакциною для профілактики дифтерії, правця та кашлюка, і встановлення епідеміологічної ефективності вакцинації» (за сприяння МОЗ України), спрямоване на вивчення факторів, які впливають на результативність застосування вакцини для профілактики дифтерії, правця та кашлюка.

### Хто може ефективно координувати процеси пасивного та активного фармаконагляду у ЗОЗ?

Відповіддю на це питання може бути точка зору фахівців, згідно з якою діяльність клінічних фармацевтів у складі медичної команди дає змогу підвищити безпеку та ефективність лікування, зокрема у стаціонарах ЗОЗ в рамках діяльності служби клінічної фармації.

Потенціал спеціаліста клінічного провізора використовується і в нашій країні, проте далеко не на повну потужність. З одного боку, це зумовлено положеннями законодавства, а з другого, тим, що лише на етапі формування знаходиться процес розуміння значущості цих спеціалістів у системі охорони здоров'я. Сприяти цьому можуть результати аналізу діяльності клінічного провізора у ЗОЗ м. Львова,

проведеного д.мед.н., професором Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Андрієм Зіменковським. Як зазначає професор А.Б. Зіменковський, **клінічний провізор може здійснювати:**

- експертну діяльність: проведення оцінки листків лікарських призначень, ідентифікацію лікопов'язаних проблем, визначення частки ЛЗ, які не входять до формуляра у листках лікарських призначень тощо;
- інформаційну та клінічну діяльність: вивчення лікопов'язаних проблем, розробку заходів для їх мінімізації, здійснення фармацевтичної опіки, інформування медичної громадськості ЗОЗ із питань раціональної фармакотерапії тощо;
- моніторинг безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарах ЗОЗ (згідно з Наказом МОЗ України від 24.07.2009 р. № 531);
- клініко-економічну діяльність: проведення АВС/ VEN-аналізу (згідно з наказом МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529), розрахунок вартості нераціональної фармакотерапії на основі результатів оцінки застосування ЛЗ тощо;
- діяльність, пов'язану з формулярною системою: реалізацію завдань фармакотерапевтичної комісії ЗОЗ, участь у розробці, перегляді та оновленні локального формуляра ЛЗ ЗОЗ.

Щодо наявності ставок клінічного провізора та їх зайнятості в Україні, то в **таблиці 2** наведено дані, отримані від МОЗ АР Крим, департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій та міських державних адміністрацій міст Києва та Севастополя.

### Про результати здійснення фармаконагляду

Одним із основних результатів здійснення ФН є виявлення ризиків застосування ЛЗ, управління цими ризиками, зокрема забезпечення від застосування ЛЗ шляхом заборони або обмеження їх використання. Так, у 2013 р. обмежено медичне застосування толперизону; рекомендовано обмежити застосування ГЕК (гідроксиетилкрохмалю) та препаратів, що містять метоклопрамід; заборонено застосування кетоконазолу в таблетованих лікарських формах. Для збереження здоров'я пацієнтів, зокрема з метою управління ризиками, вносяться відповідні зміни та доповнення в інструкції для медичного застосування. Так, у 2011 р. було оновлено інформацію щодо безпеки 1976 ЛЗ, у 2012 р. — 1597 ЛЗ, а у 2013 р. — 1506 ЛЗ. Така динаміка є, зокрема, результатом роботи над приведенням інструкцій генеричних ЛЗ відповідно до оригінальних чи референтних препаратів. Серед інших, у 2013 р. була змінена інструкція для застосування лікарського засобу Креазим: на підставі повідомлень про випадки ВЕ вилучено показання «муковісцидоз».

Чинними інструкції для медичного застосування стають після їх затвердження наказами МОЗ України, і їх можна переглядати на сайті Державного реєстру лікарських засобів України <http://www.drlez.kiev.ua/>. Важливі повідомлення щодо безпеки застосування ЛЗ можна прочитати на сторінці Центру у розділі

**Таблиця 2. Інформація про наявність ставок клінічних провізорів у ЗОЗ за даними МОЗ АР Крим, департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій та міських державних адміністрацій міст Києва та Севастополя**

Регион	Кількість ставок/зайнятих
АР Крим	20/3
Вінницька	9,5/9,25
Волинська	3/3
Дніпропетровська	11,75/7,75
Донецька	0/0 (54/54)*
Житомирська	4/4
Закарпатська	0/0 (14,25/13)*
Запорізька	1/1
Івано-Франківська	0/0 (24/14)*
Київська	4,5/0,5
Кіровоградська	0/0
Луганська	5,75
Львівська	0/0 (34/34)*
м. Київ	0/0 (70/45)*
м. Севастополь	3/2
Миколаївська	0/0
Одеська	16,5/12
Полтавська	0/0
Рівненська	3/3
Сумська	1/1
Тернопільська	16/15,25
Харківська	14,25/11
Херсонська	3,25/3
Хмельницька	0/0 (20,75/19)*
Черкаська	0/0
Чернівецька	0/0 (10/9,75)*
Чернігівська	0/0

\* Без уточнення «клінічний»

«Фармаконагляд», підрозділі «До уваги медичних та фармацевтичних працівників».

Зважаючи на те, що питання безпеки ЛЗ завжди є актуальними та гострими для суспільства, здійснення ФН перебуває у центрі уваги державних і міжнародних контролюючих організацій та незалежних аудиторів.

Аудит системи ФН України двічі проводився ВООЗ. За результатами аудиту, що відбувся у 2002 р., система ФН була оцінена як чинна, тому Україна стала дійсним членом всесвітньої Програми ВООЗ із моніторингу безпеки ЛЗ. Аудит ВООЗ у 2008 р. визнав, що система ФН України є найкращою серед країн СНД.

Утретє аудит системи ФН проводився в 2011-2012 рр. у рамках реалізації проекту SPS (Strengthening Pharmaceutical Systems – Програми зміцнення фармацевтичних систем) в Україні, фінансованого Агенцією США з міжнародного розвитку (USAID). Результати цього аудиту були надані до МОЗ України у 2013 р. Оцінка системи ФН відбувалася із застосуванням інструменту IPAT (Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool – Інструмент для оцінки фармако-

нагляду на основі індикаторів). Цей інструмент являє собою комплексну систему індикаторів ефективності для моніторингу та оцінки системи ФН у країнах, що розвиваються. IPAT дає змогу оцінювати динаміку процесу, визначаючи показники певних видів діяльності в різні моменти часу. IPAT має 43 індикатори – 26 базових та 17 додаткових, які дають змогу оцінювати 5 компонентів ФН, а саме:

- політику, законодавство та регулювання;
- систему, структуру та координацію зацікавлених сторін;
- генерування сигналу та управління даними;
- аналіз та оцінку ризиків;
- управління ризиками та повідомлення про ризики.

За результатами проведеного аудиту було розроблено рекомендації та висновки.

**Рекомендації:**

- МОЗ включити в Закон України «Про лікарські засоби» статтю «Фармаконагляд».
- МОЗ спільно з Держлікслужбою розробити і впровадити законодавчі акти, пов'язані з післяреєстраційним наглядом за безпекою виробів медичного призначення.
- Центру посилювати впровадження нових положень законодавства про ФН, зокрема тих, що стосуються виробників.
- МОЗ та Центру розглянути можливість створення підрозділу з оцінки ризиків у Департаменті післяреєстраційного нагляду.
- МОЗ та Центру розробити національну настанову з ФН.
- Уряду України розглянути можливість бюджетного фінансування здійснення ФН у напрямку створення та забезпечення проведення тренінгових курсів для медичних працівників.
- Фармацевтичній галузі розробити політику, систему і структуру, необхідні для чіткого виконання положень законодавства з ФН.
- Держлікслужбі розробити інструменти для звітування медичним персоналом і споживачами щодо невідповідної якості ЛЗ та виробів медичного призначення.
- МОЗ та Центру розробити систему інформування та оцінки інформації про потенційні й існуючі медичні помилки медичним персоналом та споживачами ЛЗ.
- Розвивати напрямок управління ризиками для безпечного використання ЛЗ та запобігання ПР.
- Центру і Держлікслужбі розглянути можливості для поліпшення обміну інформацією та інформування широкого загалу медичної громадськості та споживачів ліків щодо питань безпеки і якості медичної продукції.
- Фармацевтичній галузі розвивати діяльність із управління ризиками у співробітництві з Центром із метою поліпшення інформування про безпеку ЛЗ і виробів медичного призначення медичних працівників та споживачів.

**Висновки:**

Проведена оцінка системи ФН в Україні виявила значні досягнення МОЗ України та Центру у встановленні базових структур, систем та процесів для