

# Фармаконадгляд в Україні. Підсумки 2011 р.

Управлінням післяреєстраційного нагляду (далі — Управління) ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі — Центр) проведено аналіз інформації про побічні реакції лікарських засобів, отриманої від лікарів України протягом 2011 р.

У 2011 р., як і в попередні роки (див. «Щотижневик АПТЕКА», № 19 (790) від 16.05.2011 р.), кількість повідомлень про побічні дії (ПР) лікарських засобів продовжила збільшуватися (рис. 1). Також не всі повідомлення були занесені до бази даних про ПР лікарських засобів Управління Центру (далі — база даних) переважно з приводу неможливості ідентифікації випадку та дублювання повідомлень. За даними аналізу звітів обласних управлінь охорони здоров'я, а також міських управлінь охорони здоров'я Києва та Севастополя за формою № 69 «Звіт про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах», усього в 2011 р. в закладах охорони здоров'я сталося 12 460 випадків ПР лікарських засобів, що на 9,8% більше, ніж реальна кількість карт-повідомлень, які надійшли до Управління Центру протягом 2011 р. Усього, за даними форми № 69, ПР виникли у 44,7% закладах охорони здоров'я України.

Загалом рівень надходження повідомлень про ПР лікарських засобів в Україні відповідає такому, який ВООЗ відзначає в інших країнах, що багато років беруть участь у моніторингу безпеки лікарських засобів (Safety Monitoring of Medicinal Products. Uppsala, Sweden: Uppsala Monitoring Centre; 2000). Так, кількість повідомлень, яка була введена до бази даних у 2011 р., сягнула 180 на 1 млн населення. При цьому скоротилося надходження повідомлень про ПР лікарських засобів (відповідно до кількості населення) від лікарів Житомирської, Запорізької, Чернігівської, Кіровоградської та Київської областей. Як і минулого року, найбільш високою була активність лікарів АР Крим, Харківської, Хмельницької, Вінницької та Луганської областей; низькою — Волинської, Рівненської та Донецької.

Як і в попередні роки, найчастіше ПР виникали на тлі прийому протимікробних засобів для системного застосування, препаратів, які впливають на серцево-судинну, нервову системи.

Найчастіше ПР виникали під час застосування препаратів цефтриаксону, амоксициліну з інгібітором ферменту, левофлоксацину (табл. 1).

Серед протимікробних засобів для системного застосування найбільша кількість повідомлень надійшла про ПР антибактеріальних засобів для системного застосування (74,4%), які в основному проявлялися анафілактичними ПР. Подальший аналіз показав, що найчастіше ПР виникали під час застосування таких препаратів (за МНН): цефтриаксон (12,4%), амокси-

цилін в комбінації з клавулановою кислотою (8,8%), левофлоксацин (8,0%).

Серед засобів, що впливають на серцево-судинну систему, повідомлення про ПР найчастіше надходили на препарати еналаприлу (9,7%), амлодипіну (8,6%) та пентоксифіліну (7,7%).

Серед засобів, що впливають на нервову систему, найбільша кількість повідомлень про ПР надійшла щодо галоперидолу (8,7%), парацетамолу в комбінації без психолептиків (7,3%) та лідокаїну (6,5%). ПР на групу психолептичних засобів зафіксовані у 30,7% випадків, анальгетики — 22,4%, психоаналептики — 18,3%, анестетики — 16,3%, інші засоби, що діють на нервову систему, — 6,7%, протипаркінсонічні препарати — 0,6%.

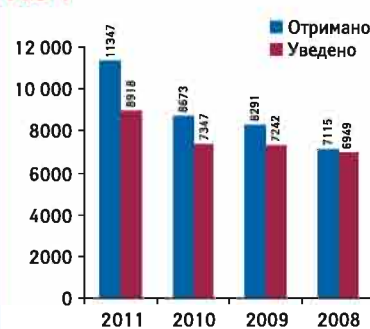
Серед засобів, що впливають на шлунково-кишковий тракт, найбільша кількість повідомлень про ПР надійшла щодо препаратів вітамінів групи В (10,8%), тіотриазоліну (8,6%), комбінацій пірофенону з анальгетиками (8,0%) та тіоктової кислоти (6,3%).

Серед засобів, що впливають на опорно-руховий апарат, найбільша кількість повідомлень про ПР надійшла щодо диклофенаку (29,2%), ібупрофену (16,1%), німесуліді (8,9%) та мелоксикаму (6,8%).

Серед засобів, що впливають на систему крові і гемопоєз, лідерами були кровозамінники та перфузійні розчини (65,3%), антитромботичні препарати (14,4%), антигеморагічні (гемостатичні) (10,6%), антианемічні (8,1%) та інші гематологічні засоби (1,6%). Найбільша кількість повідомлень про ПР надійшла на препарати електролітів та їх комбінації з іншими препаратами (24,1%), декстрану (8,8%), розчин натрію хлориду (8,4%).

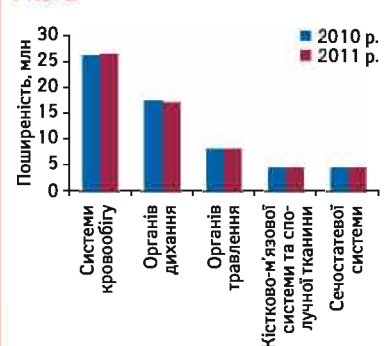
Існує пряма залежність між рівнем поширеності хвороб та кількістю надісланих повідомлень. Так, за поширеністю, як і в минулі роки, на 1-му місці в Україні знаходяться хвороби системи кровообігу, на 2-му — органи дихання, 3-му — органи травлення, на 4-му — хвороби сечостатевої системи (рис. 2).

Рис. 1



Зміна кількості карт-повідомлень про ПР лікарських засобів (2008–2011 рр.), що надійшли та введені до бази даних Управління Центру

Рис. 2



Найбільш поширені за абсолютними показниками в Україні класи хвороб та нозології (2010–2011 рр.)

Таблиця 1

ТОП-10 препаратів (за МНН), на які надійшла найбільша кількість повідомлень про ПР

МНН	Рейтинг	
	2010	2011
Цефтриаксон	1	1
Амоксицилін та інгібітор ферменту	2	2
Левофлоксацин	4	3
Диклофенак	3	4
Амоксицилін	5	5
Електроліти в комбінаціях з іншими препаратами	6	6
Еналаприл	8	7
Ламівудин/зидовудин	7	8
Азитроміцин	11	9
Амлодипін	13	10
Ципрофлоксацин	9	11
Пентоксифілін	10	12

При цьому хвороби органів дихання та кровообігу — нозології, при яких ПР зафіксовані частіше за все (рис. 3).

Проте більш значущим у плані оцінки ризиків застосування лікарських засобів є співвідношення випадків серйозних ПР до несерйозних у відповідних фармакологічних групах препаратів. Так, під час лікування інфекційних хвороб, включно з ВІЛ/СНІДом, туберкульозом, 1 випадок ПР припадає на 1928 випадків захворювання, а під час застосування антинеопластичних засобів — 1 випадок ПР на 6158 хворих з новоутвореннями. У той самий час під час лікування серцево-судинних захворювань 1 випадок ПР відзначають на 14 808 випадків захворювань, шлунково-кишкового тракту — на 12 684, органів дихання — на 7250.

Між країнами — виробниками лікарських засобів ПР розподілилися в цілому пропорційно до обсягів продажу в натуральному вираженні (рис. 4, 5).

Так, при застосуванні лікарських засобів вітчизняного виробництва у 2011 р. кількість випадків ПР становила 43,8%, а іноземного — 56,2% (див. рис. 5).

**Системними проявами ПР лікарських засобів**, інформація про які надійшла в 2011 р., найчастіше були алергічні реакції (53,1%), порушення нервової системи (16,1%), шлунково-кишкового тракту (14,9%), порушення органів дихання (5,1%) (табл. 2).

Як і в попередні роки (2007–2010 рр.), у переважній більшості повідомлень (53,1%) про ПР лікарських засобів будь-яких груп йшлося про алергічні/анафілактичні ПР. У ході аналізу таких повідомлень виявлено часті помилки при проведенні проб на визначення індивідуальної чутливості організму до лікарських засобів, неврахування алергоанамнезу.

Отримані в 2011 р. карти-повідомлення були проаналізовані щодо **медичних помилок**. Серед отриманого загалом повідомлень про ПР у 3% (275) були виявлені медичні помилки. У 22% випадків саме медичні помилки під час застосування лікарського засобу стали причиною розвитку ПР. Серед випадків ПР препаратів, що сталися в результаті медичних помилок, 13% були серйозними: 7% із них призвели до госпіталізації пацієнтів, а ще 4% стано-

вили загрозу життю. Майже половина (48%) медичних помилок, що призвели до ПР, була допущена під час лікування дітей. Найчастіше до ПР у результаті медичних помилок призводило застосування антимікробних препаратів для системного застосування (33,3%), засобів, що діють на нервову систему (20,3%), на опорно-руховий апарат, серцево-судинну та респіраторну систему (по 8,7% відповідно).

Серед усього загалу виявлених медичних помилок (як тих, що не завдали шкоди пацієнтам, так і тих, що стали причиною ПР) більшість становило неврахування вікового обмеження (26,9%), перевищення максимальної добової дози лікарського засобу (25,5%), неправильний шлях уведення

(12,4%), неврахування даних анамнезу пацієнтів (12,0%) та перевищення максимальної разової дози препарату (6,5%) (табл. 3). У 14% випадків медичні помилки були допущені пацієнтами в процесі самолікування.

Враховуючи, що інформація про ПР лікарських засобів у 2011 р. надходила лише з 44% закладів охорони здоров'я, можна припустити, що кількість медичних помилок та їх несприятливі наслідки значно масштабніші. Більш детально проблема медичних помилок та їх ґрунтовний аналіз будуть висвітлені в наших наступних публікаціях.

Слід зазначити, що 98,8% ПР, інформація про які надійшла в 2011 р. до Центру,

Рис. 4



Обсяги продажу лікарських засобів (частка) у натуральному вираженні залежно від країни-виробника (2011 р.)

Рис. 5



Розподіл випадків ПР лікарських засобів залежно від країни-виробника (2011 р.)

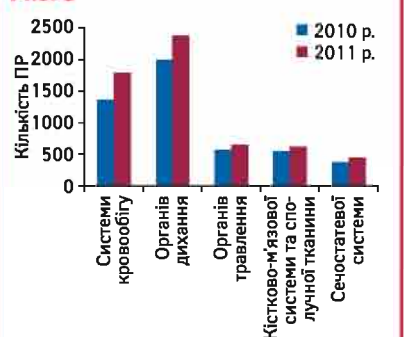
Таблиця 2

Системні прояви ПР, повідомлення про які надійшли до Центру в 2011 р.	
Системні ураження	%
Алергія	53,1
Порушення центральної і периферичної нервової системи	16,1
Порушення шлунково-кишкового тракту	14,9
Порушення органів дихання	5,1
Серцево-судинні розлади, загальні	3,9
Порушення організму в цілому (загальні порушення)	3,4
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	1,4
Порушення м'язово-скелетного апарату	0,3
Психічні розлади	0,3
Порушення зору	0,3
Порушення слуху та вестибулярного апарату	0,2
Порушення гепатобіліарної системи	0,3
Порушення опорно-рухової системи та сполучної тканини	0,2
Порушення сечовидільної системи	0,2
Інші порушення	0,3

Таблиця 3

Медичні помилки, виявлені серед карт-повідомлень про ПР, які надійшли в 2011 р.	
Медична помилка	Кількість випадків
Вікове обмеження	74
Перевищення добової дози	70
Неправильний шлях уведення	34
Непереносимість препарату в анамнезі	33
Перевищення максимальної разової дози	18
Застосування лікарських засобів у протипоказаній лікарській формі	15
Застосування попри протипоказання:	13
вагітність	6
годування грудьми	3
супутні захворювання	4
Помилка призначення	6
Не за показаннями	7
Порушення техніки введення	2
Неврахування лікарської взаємодії	1
Непроведення титрування дози	1
Перевищення тривалості лікування	1
<b>Всього</b>	<b>275</b>

Рис. 3



Кількість ПР, що виникли при лікуванні найбільш поширених за абсолютними показниками в Україні хвороб та нозологій (2010–2011 рр.)

були **передбаченими**, тобто зазначеними в інструкції для медичного застосування (далі — інструкція) лікарського засобу, лише 1,2% ПР були **непередбаченими**, тобто на момент надходження повідомлення про них не було зазначено в інформації про препарат.

Серед загалу непередбачених ПР, виявлених у 2011 р., 44,7% становили кровозамінники й перфузійні розчини, 5,3% — вітаміни, 5,3% — засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів, 4,4% — периферичні вазодилататори, 3,5% — засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Під час ретроспективного аналізу частоти надходження непередбачених ПР (2009–2011 рр.) з'ясувалося, що в переважній більшості випадків непередбачені ПР, виявлені в 2011 р., зафіксовано вперше (68%) або їх кількість не перевищує 2 (14%). За цими лікарськими засобами продовжується спостереження.

Причинно-наслідковий зв'язок між проявами ПР та застосуванням підозрюваних препаратів: у 3,68% випадків був достовірним, у 89,62% — вірогідним; у 6,68% — можливим; у 0,02% — сумнівним.

За наявності достатньої кількості інформації та встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ПР і застосуванням лікарського засобу виробники препаратів Антраль, Флюдитек, Пентоксифілін-Здооров'я, Тризол, Медоцеф, Лісобакт, Називін, Оліговіт, Ослексин, Отривін та Панангін внесли зміни до інструкцій для медичного застосування, зазначивши раніше невідомі ПР, тому станом на сьогодні раніше не передбачені ПР цих лікарських засобів розцінюються як передбачені.

Усього за результатами здійснення фармаконагляду в 2011 р. було запропоновано внести зміни та доповнення до інструкцій для медичного застосування 1973 лікарських засобів (детальну інформацію див. на сайті Центру <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/farmn> на сторінці «Фармаконагляд»).

У переважній більшості випадків ПР лікарських засобів, виявлені у 2011 р., були **несерйозними** (85,3%), у 14,7% — **серйозними**. 5,8% випадків ПР стали причиною госпіталізації пацієнтів; 4,6% — становили загрозу життю; по 2,3% — призвели до тимчасової непрацездатності та продовження термінів госпіталізації хворих; у 0,1% — ПР закінчилися летально.

Протягом 2011 р. до Управління надійшло 12 повідомлень про **летальні наслідки ПР** у результаті медичного застосування лікарських засобів. У всіх випадках було встановлено причинно-наслідковий

зв'язок між ПР та застосуванням препаратів. Усі ПР були передбаченими, тобто про ймовірність їх виникнення було зазначено в інструкціях для медичного застосування. У 2 випадках причиною смерті стало застосування двох препаратів, у одному — п'яти препаратів (табл. 4).

**Таблиця 4** Міжнародні непатентовані назви препаратів, при медичному застосуванні яких зафіксовано ПР з летальним кінцем у 2011 р.

№ з/п	МНН
1	Рифампіцин
2	Декстран
3	Бензитин бензилпеніцилін
4	Цефотаксим, лідокаїн
5	Окситоцин
6	Діатризоєва кислота
7	Мілдронат
8	Аскорбінова кислота, інозин, калію і магнію аспартат, натрію хлорид, тіотриазолін
9	Лізін
10	Диклофенак
11	Бетаметазон, лідокаїн
12	Цефтріаксон

Щодо зв'язку між медичними помилками, ПР та їх наслідками, то слід звернути увагу на летальний випадок — результат низки медичних помилок, одна з яких виявилася фатальною (10% розчин лідокаїну як розчинник цефазоліну був введений дитині віком 1,5 року).

### Шляхи подальшої оптимізації здійснення фармаконагляду в Україні

Для подальшого успішного здійснення фармаконагляду та розбудови самої системи в Україні необхідно оновити законодавчу базу, зокрема, необхідно внести статтю «Фармаконагляд» до Закону України «Про лікарські засоби», внести зміни та доповнення до наказів МОЗ України щодо покращення діагностики, профілактики та лікування медикаментозної алергії (спільний наказ МОЗ та НАМН України № 127/18, удосконалення державної акредитації закладів охорони здоров'я (наказ МОЗ № 142) та участі клінічних провізорів у процесі моніторингу безпеки та ефективності ліків у закладах охорони здоров'я (наказ МОЗ № 33). На часі також розробка національної настанови з фармаконагляду.

У 2012 р. докорінних змін зазнає європейська система фармаконагляду: 1 червня набуло чинності нове законодавство у цій галузі (New Pharmacovigilance Legislation; [http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm)). Його запровадженню буде сприяти низка настанов, що виносяться на публічне обговорення

протягом року. Одним із останніх у IV кв. 2012 р. буде опубліковано XI модуль — «Участь громадськості у фармаконагляді» (Public participation in pharmacovigilance).

Слід зазначити, що у ЄС повідомлення про ПР пацієнтами безпосередньо у центри фармаконагляду почалося з 2003 р. (Данія, Нідерланди), тоді як у США — з 1960-х років (Herxheimer A. et al., 2010; Stenver D.I., 2011). У 2012 р. до майже півсотні країн, що запровадили таку практику, приєдналася Україна (Avery A.J. et al., 2011).

Так, згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005, що зареєстрований в Міністерстві юстиції України 15.03.2012 р. за № 402/20115, «Про внесення змін в наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898» про ПР лікарських засобів можуть повідомляти також медичні сестри, фельдшери, акушери, провізори, фармацевти, пацієнти та їх представники. Електронна форма карти-повідомлення розміщена на сайтах: <http://www.drz.kiev.ua>; [www.pharma-center.kiev.ua](http://www.pharma-center.kiev.ua); [www.medrada.org](http://www.medrada.org). Повідомляти можна про рецептурні, безрецептурні препарати, у тому числі біологічні (вакцини, препарати крові (сироватки, альбумін, імуноглобуліни і т.д.), рослинні та інші, що застосовували за рекомендацією лікаря або шляхом самолікування.

Актуальними залишаються питання врегулювання взаємодії з питань безпеки лікарських засобів між структурами, дотичними до процесу їх обігу, та викладання питань щодо ПР лікарських засобів, відсутності ефективності та фармаконагляду на перед- та післядипломному рівнях освіти медичних працівників наказом МОЗ України.

Необхідно активізувати просвітницьку роботу серед медичних, фармацевтичних працівників та населення з питань безпеки лікарських засобів шляхом використання існуючого потенціалу МОЗ України, центральної та регіональних ланок системи фармаконагляду в Україні.

Вирішення кадрових та технічних проблем через посилення кадрового та технічного потенціалу центральної та регіональної ланок державної системи фармаконагляду та використання потенціалу клінічних провізорів у розрізі здійснення фармаконагляду в закладах охорони здоров'я також сприятиме подальшому розвитку системи фармаконагляду України.

*О.В. Матвеева, В.П. Яйченя,  
І.О. Логвіна, Д.С. Полякова,  
ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України», МОРІОН*

*Вперше опубліковано  
у Щотижневику АПТЕКА від 19.06.2012 р.  
(<http://www.apteka.ua/article/148456>)*