

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє», присвяченої 25-річчю роботи ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

УДК [351.77:615.1].000.93

Н. В. ШОЛОЙКО, канд. фарм. наук, О. В. МАТВЄЄВА, канд. мед. наук,
К. С. ГАЙДУК

*ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Київ*

ІСТОРИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ У СВІТІ

Ключові слова: талідомідова трагедія, «сульфаніламідний бум», діетилстільбестрол, побічні реакції, фармаконагляд, Державний експертний центр, нормативно-правова база, історія виникнення, перспективи розвитку

N. V. SHOLOIKO, O. V. MATVIEIEVA, K. S. HAIDUK

State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine

HISTORICAL PRECONDITIONS OF THE CREATION OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN

Key words: thalidomide tragedy, «sulfanilamide boom», diethylstilbestrol, side effects, pharmacovigilance, State expert center, regulatory framework, history of emergence, prospects for development

Ще в XVI ст. відомий швейцарський алхімік, лікар та філософ Парацельс сказав: «Все є отрута, і все є ліки. Тільки одна доза робить ліки отрутою, а отруту ліками». Історія застосування людством лікарських засобів (ЛЗ) свідчить про те, що недбале застосування ліків, недостатнє вивчення їхніх властивостей та нехтування дозою і кратністю застосування може призвести до трагічних, а іноді й фатальних наслідків.

Сучасні технології дають змогу створювати нові ліки, що допомагають при хворобах та станах, які раніше вважали невиліковними. Однак будь-який лікарський засіб є чужорідним для людського організму, а визначити всі можливі побічні реакції певного ЛЗ на етапі реєстрації не завжди можливо. Це пов'язано з недостатньою та обмеженою кількістю інформації, яку можна отримати з доклінічних та клінічних досліджень 1–3 фази, адже під час проведення клінічних досліджень накладаються певні рамки, такі як невеликі групи пацієнтів, обмеження віку, статі, етнічності, вузький спектр показань та короткий час застосування засобу. Саме тому вивчення історії застосування ліків та аналіз сучасних методів фармаконагляду є актуальними сьогодні. Дослідженню питань фармаконагляду присвячено наукові праці таких авторів, як Матвєєва О. В., Думенко Т. М., Зіменковський А. Б., Котвіцька А. А., Парновський Б. Л., Заліська О. М., Піняжко Р. М., Яковлева Л. В. та ін.

Система фармаконагляду в Україні існує з 1996 р., а з 2002 р. Україна є членом міжнародної програми ВООЗ із моніторингу побічних дій. Сьогодні розвиток фармаконагляду в нашій державі не стоїть на місці. Активно впроваджуються нові методи моніторингу побічних реакцій, відбувається гармонізація вітчизняного законодавства з європейським та обмін досвідом з іншими країнами світу.

Наразі важливою метою системи фармаконагляду в Україні є поширення необхідних знань про побічні реакції серед громадськості, установлення алгоритму дій

у разі виникнення побічної реакції, сприяння комплаєнсу та довірі між пацієнтом та лікарем, обґрунтування необхідності обережного та коректного застосування ліків та уникнення самолікування серйозних станів.

Матеріали та методи дослідження

Метою дослідження було вивчення та узагальнення етапів формування регуляторної діяльності фармаконагляду у світі та в Україні, систематизація історичних факторів, передумов створення системи фармаконагляду та ознайомлення з практикою здійснення фармаконагляду в інших країнах. Для виконання поставленого завдання було використано такі методи: збір інформації, огляд вітчизняних та іноземних джерел, систематизація інформації у вигляді таблиць, аналіз нормативно-правової бази системи фармаконагляду в Україні відповідно до кращих регуляторних систем світу.

Результати дослідження та обговорення

Належну увагу проблемі безпеки лікування та здійсненню нагляду за несприятливими наслідками дії ЛЗ почали приділяти наприкінці ХІХ – початку ХХ століття. Останнє зумовлено низкою світових трагедій, що сталися на тлі застосування ЛЗ.

Першою з них був «сульфаніламідний бум».

У 1927 р. найбільший німецький хімічний концерн «І. Г. Фарбеніндустрі» оцінив фінансову привабливість досліджень, спрямованих на пошук антибактеріальних препаратів серед барвників, виробництвом яких, власне, і займався, і запропонував Гекхарду Домагку очолити експериментальну науково-дослідну лабораторію патології і бактеріології, створену при концерні в Вупперталь-Ельберфельді [12].

Дослідження Гекхарда Домагка було засновано на працях Пауля Ерліха, який в 1910 р. опублікував результати свого відкриття – першого хіміотерапевтичного препарату сальварсан, який досить успішно застосовували в лікуванні сифілісу. Відкриттю сальварсану передували пошуки Ерліхом ліків серед барвників. Вчений вважав, що оскільки барвники, які використовують для мікроскопії, мають властивість забарвлювати виключно мікроорганізми, майже не зачіпаючи навколишніх тканин, то «магічну кулю» – ліки, що впливають тільки на збудника хвороби, слід шукати саме серед цієї групи речовин [7].

Тому Гекхард Домагк і обрав для досліджень речовини з групи азобарвників, які застосовували для фарбування шкіри, тканини, паперу і які мали властивість забарвлювати лише деякі елементи тканин, практично не накопичуючись в інших. Дослідження вчений робив на лабораторних тваринах, заражених патогенними мікроорганізмами. У 1932 р. вчений нарешті виявив, що червоний азобарвник для фарбування шкіри під назвою «пронтозил» (його синтезували німецькі хіміки Фріц Мітч і Йозеф Кларер) із сульфонамідним радикалом має активність проти гемолітичного стрептокока. Під час повторних дослідів були отримані дані, що пронтозил ефективний і проти багатьох інших мікробів. У лютому 1935 р. в «Німецькому медичному тижневику» Герхард Домагк опублікував остаточні результати випробування пронтозила – червоного стрептоциду. Досліди показали, що препарат ефективний навіть за таких складних для лікування інфекційних хвороб, як цереброспінальний менінгіт і пневмонія. Причому перший клінічний експеримент Гекхард Домагк здійснив на власній доньці – Хільдегарде. Дівчинка з необережності укололася голкою, яка так і залишилася під шкірою руки. При спробі витягти її, голка зламалася. Довелося звертатися до хірургів. Голку дістали, наклали шви, а на наступний день рука розпухла, підвищилася температура, почалося виражене запалення, що незабаром дійшло до ліктя. У той час був тільки один шлях порятунку життя дитини – ампутація. Тоді Гекхард Домагк зважився і, за згодою хірургів, почав лікування пронтозилем, вводячи його

внутрішньовенно. На другий день температура стала знижуватися, набряк зменшився, і незабаром дівчинка повністю одужала. Компанія «І. Г. Фарбеніндустрі» негайно запатентувала новий чудодійний засіб, отримавши на нього монополні права [13].

Здобути широку популярність червоному стрептоциду допоміг випадок. Пізньої осені 1936 р. син президента Сполучених Штатів Америки (США), Франклін Д. Рузвельт-молодший захворів на септичну ангіну. Це небезпечне захворювання вдалося вилікувати за допомогою Принтиліну – під цією торговою маркою червоний стрептоцид вийшов на американський ринок. Історія отримала широке висвітлення в пресі і, крім того, журналісти нагадали публіці, що якби стрептоцид було відкрито на кілька років раніше, вдалося б врятувати сина іншого американського президента – Калвіна Куліджа-молодшого, який помер через те, що поранив ногу, а травма ускладнилася стрептококовою інфекцією [11].

Після цього червоний стрептоцид отримав широке практичне застосування, і до 1938 р. тільки в США за допомогою нового препарату було врятовано 12 000 життів у випадках, раніше абсолютно безнадійних.

Однак згодом виявилось, що червоний стрептоцид спричинював серйозні побічні явища, наприклад ураження печінки. Причина токсичності залишалась невідомою, аж поки французькі дослідники Ф. Нітті, Ж. Бове і подружжя Трефуель виявили, що червоний стрептоцид, потрапивши в організм тварини або людини, розпадається на дві речовини: тріамінобензол і сульфаніламід – білий стрептоцид, який хіміки навчилися синтезувати ще в 1908 р. Тріамінобензол надавав речовині червоного забарвлення і зумовлював тяжкі побічні реакції, а сульфаніламід мав протимікробну дію [12].

Оскільки запатентований був пронтозил, але не сульфаніламід, з'явилося безліч (понад тисячу) препаратів-конкурентів пронтозила, і всі вони були об'єднані в групу сульфаніламідів. Дія цих препаратів заснована на пригніченні зростання бактерій за рахунок порушення засвоєння необхідної їм для росту параамінобензойної кислоти. Нездатні до зростання і розмноження, мікроорганізми швидко руйнуються лейкоцитами крові. Зі створенням препаратів сульфаніламідного ряду, більш ефективних порівняно з пронтозилем, став можливим корінний перелом у лікуванні багатьох захворювань інфекційної природи, що давали високий відсоток летальності [13].

У 1937 р. американська компанія Massengill презентувала новий препарат – так званий сульфаніламідний еліксир для дітей. Сульфаніламід за своєю природою погано розчиняється у воді або етиловому спирті, тому як розчинник в цьому разі використовували етиленгліколь, який надавав лікарському засобу солодкуватого присмаку, однак на етикетці розчинник не вказували. Для того, щоб надати препарату привабливих властивостей, у формулу, крім того, було включено смакові добавки. Оскільки Massengill поспішала «зірвати куш» під час «сульфаніламідного буму», вони вважали зайвим проводити клінічні дослідження медикаменту. Уже в перші тижні після початку продажів стали надходити тривожні повідомлення – від тяжких уражень печінки і нирок, спричинених прийомом нових ліків, загинуло дев'ять осіб, вісім з яких – діти. Препарат вилучили з продажу, але, на жаль, 107 осіб, які придбали його раніше, врятувати не вдалося [12].

У 1938 р. по країні прокотилася хвиля скандальних публікацій, присвячених нездатності державних органів влади захистити своїх громадян від смертельно небезпечних речовин. І незабаром було прийнято «Закон про харчові, лікарські та косметичні продукти», завдяки якому Управління контролю якості продуктів і ліків (FDA) отримало право вимагати від виробника ліків наукові дані щодо безпеки нового препарату і перевіряти правильність маркування будь-якого продукту, що надходить у продаж, а також вилучати з обігу партії товару, що не відповідають контрольним вимогам, і передавати до суду справи про недобросовісних виробників. Те, що США

не постраждали від «талідомідової трагедії» 20 років потому, є одним із прямих наслідків прийняття цього закону [18].

Наступною і, ймовірно, наймасштабнішою стала так звана «талідомідова трагедія» 1957–1961 рр.

У 1954 р. німецька фармацевтична компанія Chemie Grünenthal проводила дослідження з метою розробити недорогий спосіб виробництва антибіотиків із пептидів. У ході досліджень працівниками компанії був отриманий препарат, названий ними талідомід (thalidomide), після чого почалося вивчення його властивостей для визначення сфери його застосування [17].

Спочатку талідомід передбачалося використовувати як протисудомний засіб, однак перші досліді на тваринах показали, що подібних властивостей новий препарат не має. Однак було виявлено, що передозування препарату не вбивало дослідних тварин, що дало підставу вважати препарат нешкідливим. В 1955 р. Chemie Grünenthal неофіційно вислала безкоштовні зразки препарату різним лікарям Німеччини і Швейцарії. У 1957 р. препарат був офіційно випущений у продаж у Німеччині під назвою Contergan, а у квітні 1958 р. у Великобританії його випустила фірма Distillers Company під назвою Distaval. Окрім того, талідомід поставляли на ринок у складі лікарських засобів для найрізноманітніших випадків, наприклад, Asmaval – проти астми, Tensival – проти підвищеного кров'яного тиску, Valgraine – проти мігрені. Всього талідомід надійшов у продаж у 46 країнах Європи, Скандинавії, Азії, Африки, Південної Америки, де його випускали під 37 різними назвами. Ніяких додаткових незалежних досліджень препарату в жодній країні не проводили [12].

У серпні 1958 р. від компанії Grünenthal комусь надійшов лист, в якому зазначалося, що «талідомід – найкращі ліки для вагітних і годуючих матерів». Цей пункт майже відразу ж було відображено в рекламі засобу у Великобританії компанією Distiller, незважаючи на те, що дослідження впливу препарату на плід не проводили ні німецька компанія Grünenthal, ні англійська Distiller. Талідомід стали успішно застосовувати для усунення неприємних симптомів, пов'язаних із вагітністю, таких як безсоння, неспокій, ранкова нудота [13, 14].

Починаючи з 1959 р., компанія Grünenthal почала отримувати листи з повідомленнями про периферичний неврит та інші побічні ефекти від застосування препарату. З'явилися думки про те, що препарат слід продавати тільки за призначенням лікаря. Незважаючи на це, талідомід продовжував тримати лідируючі позиції з продажу та у деяких країнах відставав за рівнем продажів тільки від аспірину. Політика компанії полягала в запереченні зв'язку препарату Contergan із периферичним невритом, і Grünenthal завзято опиралася спробам обмежити продаж препарату [14].

8 вересня 1960 р. у США Richardson-Merrell Company представила талідомід на розгляд FDA під назвою Kevadon. Американські закони того часу для ліцензування лікарського препарату вимагали тільки безпеки його застосування. Ці ж закони допускали клінічне пробне застосування лікарського препарату до його ліцензування, що дозволило компанії Richardson-Merrell поширити більш ніж 2 500 000 таблеток 20 тисячам пацієнтів за допомогою 1 267 терапевтів. Препарат був схвалений більшістю лікарів, які визнали його безпечним і корисним, що вони відобразили у своїх звітах. Однак доктор Френсіс О. Келсі, призначена FDA для контролю над ліцензуванням препарату, виявилася не вражена результатами цього тесту. Одним з основних факторів, що вплинули на рішення Келсі, було те, що компанія Richardson-Merrell знала про ризик розвитку невритів, але змовчала про це у рапорті для FDA. Френсіс О. Келсі, незважаючи на серйозний тиск з боку Richardson-Merrell, не схвалила препарат Kevadon, і він не надійшов на ринок США [20].

25 грудня 1956 р. в місті Штольберг в сім'ї співробітника Chemie Grünenthal на-

родилася дочка без вух. Цей співробітник давав своїй вагітній дружині ще не випущений офіційно талідомід, який він взяв на роботі. У той час зв'язку між прийомом препарату і пороком розвитку плоду ніхто не вбачав, появу дітей із вродженими фізичними дефектами неодноразово спостерігали і раніше. Однак після надходження талідоміду на ринок кількість народжуваних дітей із вродженими каліцтвами різко зросла. У 1961 р. німецький лікар-педіатр Ганс-Рудольф Відеманн (нім. Hans-Rudolf Wiedemann) звернув увагу громадськості на цю проблему, охарактеризувавши її як епідемію [17].

Наприкінці 1961 р., майже одночасно, професор Ленц (нім. W. Lenz) у Німеччині і доктор Макбрайд (англ. McBride) в Австралії виявили зв'язок між зростанням кількості вроджених вад, переважно кінцівок (фокомелія), у новонароджених і тим фактом, що матері цих дітей приймали талідомід на ранніх термінах вагітності [12, 15].

Підтвердження словам Ленца і Макбрайда стали надходити з різних країн, ситуація набула широкого розголосу в газетах, по радіо і на телебаченні, однак, незважаючи на це, препарат був доступний для покупки в деяких аптеках і через півроку після перших повідомлень. В Італії та Японії препарат продавали і через 9 місяців після розголосу [12].

За різними оцінками, в результаті застосування талідоміду близько 40 000 людей отримали периферичний неврит, від 8 000 до 12 000 новонароджених народилися з фізичними каліцтвами, з них лише близько 5 000 не загинули в ранньому віці, залишившись інвалідами на все життя [13, 16].

Ця історія виявилась настільки жажливою, що в 1962 р. у США було прийнято поправку Кефопера–Харріса (що отримала назву «Поправка про ефективність ліків») до «Закону про харчові, лікарські і косметичні товари», яка зобов'язувала виробників лікарських засобів надавати докази їхньої ефективності та безпеки до їх схвалення і надходження до продажу [20].



«Токсична бомба з часовим механізмом» – це лише одна з багатьох назв, які отримав діетилстильбестрол, коли стало відомо про наслідки його застосування.

Діетилстильбестрол (англ. DES) – це синтетичний естроген, який вперше отримав сер Едвард Чарльз Доддс (англ. Edward Charles Dodds) у 1938 р. Так як DES у три рази активніший за природний естроген естрадіол, він розчинявся у воді і міг застосовуватися перорально, тоді як природний гормон треба було вводити внутрішньом'язово. Так як DES не був запатентований, його без зволікання стали випускати кілька фірм. Тільки в США 267 фармацевтичних фірм отримали ліцензії на виробництво і продаж DES.

Ніхто точно не знав, з якою метою можна використовувати DES. Його пробували застосовувати за багатьох клінічних станів, включаю-

чи аменорею (відсутність менструальної кровотечі), дисменорею (болісні менструації), старечий вагініт та пригнічення небажаної лактації. Однак незабаром основною причиною для використання DES стала профілактика викиднів. Таке застосування було повсюдно схвалено, але не на основі терапевтичної оцінки, а керуючись тим, що Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) називає «ствердним висновком» [12].

Наприклад, в 1957 р. реклама фірми Grant Chemical Company в *American Journal of Obstetrics and Gynecology* стверджувала, що її фірмовий препарат Des3PLEX здатний «попереджувати викидні і передчасні пологи» і рекомендувала його «як стандартну профілактику у разі вагітності» без «шлункових або інших побічних ефектів» [12].

Однак DES виявився неефективним. Проведене в 1953 р. подвійне сліпе контрольоване дослідження 1 600 жінок із використанням плацебо показало, що DES не знижував кількість самовільних абортів, недоношених або переносених дітей. На жаль, в дослідженні не повідомлялася важлива інформація про те, що DES значно збільшував кількість абортів, випадків смерті новонароджених і передчасних пологів [5].

DES був не тільки неефективний, але і небезпечний. У кінці 1930-х і на початку 1940-х рр. дослідження на тваринах показали, що DES та інші естрогени можуть спричинювати рак. У 1966–1969 рр., через 20 років після того, як лікарі почали призначати жінкам DES, гінеколог із Багатопрофільної лікарні Массачусетса Артур Хербст помітив у молодих жінок рідкісний тип раку. Він спостерігав за 8 жінками у віці близько 20 років, яким було поставлено діагноз аденокарциноми піхви. Опитування їхніх матерів показало, що всі вони приймали DES під час вагітності [13].

Зв'язок між використанням DES і розвитком раку у людей було встановлено в 1971 р. Хербст із колегами опублікували статтю в *New England Journal of Medicine*, в якій припустили і описали взаємозв'язок прийому DES на ранніх термінах вагітності з виникненням рідкісного типу раку у дівчаток, народжених жінками, які застосовували DES. FDA негайно відкликало свій дозвіл на використання ліків під час вагітності [5].

На щастя, світлоклітинна аденокарцинома зустрічається рідко – всього у 1/1 000–1/10 000 дівчаток, матері яких приймали DES. Головним чином вона вражає жінок у віці близько двадцяти років, хоча раніше ця форма раку не зустрічалася в жінок у такому віці. Цю форму назвали «фундаментально новим ятрогенним (викликаним медичним втручанням) захворюванням», а хворих жінок – «DES-дочками». Лікування захворювання полягає в обширному хірургічному втручанні, що призводить до інвалідазації, або променевої терапії.

Окрім того, так звані «DES-дочки» порівняно з іншими піддаються в два рази більшому ризику розвитку передракових аномалій шийки матки і піхви, а також преінвазивного раку. Принаймні дві третини «DES-дочок» страждають аденозом (станом, за якого клітини, що виробляють шийковий слиз і зазвичай знаходяться всередині каналу шийки матки, знаходяться також і на поверхні шийки матки і піхви). Аденоз може викликати більш яскраві вагінальні виділення. Цей стан не шкідливий, з плином часу проходить природним шляхом і не вимагає ніякого медичного лікування. У «DES-дочок» імовірність безпліддя вище, ніж у інших жінок, а ризик викидня і передчасних пологів – в чотири рази більший. Позаматкова вагітність – потенційно життєзагрозливий стан – зустрічається в 4–8% випадків вагітності у «DES-дочок» порівняно з фоновим рівнем – близько 2% [13].

Не тільки дівчатка відчувають наслідки використання їхніми матерями DES. Також наявні дані щодо впливу DES на хлопчиків, чий матері його приймали. Так, в од-

ному великому дослідженні не виявилось надмірних аномалій сечостатевої системи у синів жінок, які отримували DES, проте в інших дослідженнях було виявлено збільшення аномалій яєчок і їхніх придатків, наприклад неопущення яєчок, порушення розвитку яєчок і знижена кількість сперматозоїдів [5].

Оцінка трагедій людства, пов'язаних із застосуванням ліків, спонукала світову медичну спільноту проводити всебічні серйозні дослідження на етапі розроблення ЛЗ, а також здійснювати нагляд за їхньою безпекою у разі їх широкого медичного застосування. У країнах Європи, США починали створюватися агенції, на які покладаються функції здійснення контролю за ЛЗ. Наприклад у США з 30-х років минулого століття центральною ланкою державної системи контролю за ЛЗ є Управління з контролю за харчовими та лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA). Серед основних інституцій Європейського Союзу (ЄС) у сфері контролю за ЛЗ у 1993 р. було створено спеціалізований незалежний орган – Європейську агенцію з оцінки лікарських препаратів (The European Medicines Agency – EMA). EMA проводить оцінку ЛЗ, призначених для лікування людини або для застосування у ветеринарії та здійснює спостереження за ними у післяреєстраційному періоді [12].

Здійснення нагляду за безпекою ЛЗ під час їх медичного застосування є одним з основних напрямів національної політики щодо ліків у всіх країнах світу. Міжнародний і національний регуляторний механізм нагляду за безпекою ЛЗ отримав назву – фармаконагляд [5].

Зведені дані про передумови виникнення фармаконагляду у світі наведено у табл. 1.

Етапи виникнення фармаконагляду в світі та в Україні

Прообразом першої системи фармаконагляду у світі був прийнятий у 1938 р. Федеральний закон про харчові продукти, лікарські засоби та косметичні вироби (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act). Це була реакція на масове отруєння (понад 100 летальних випадків) так званим еліксиром сульфаніламідів, у якому як розчинник використовували етиленгліколь [3, 8].

У 1962 р. у США у відповідь на талідомідову трагедію було прийнято поправку Кеффера–Харріса до «Закону про харчові, лікарські і косметичні товари», яка зобов'язувала виробників лікарських засобів надавати докази їхньої ефективності та безпеки до їх схвалення і надходження до продажу [5, 13].

Шістнадцята Всесвітня асамблея охорони здоров'я (The Sixteenth World Health Assembly) у 1963 р. прийняла резолюцію (WHA 16.36), яка підтвердила необхідність якнайшвидшого прийняття заходів щодо швидкого поширення інформації про побічні реакції лікарських засобів, що призвело згодом до створення ВООЗ Пілотного дослідницького проекту для міжнародного контролю за лікарськими засобами (Pilot Research Project for International Drug Monitoring). Мета цього проекту полягала в розробці системи, що застосовуватиметься на міжнародному рівні для виявлення раніше невідомих або погано зрозумілих несприятливих ефектів ліків. У 1968 р. Пілотний проект перетворився в Програму ВООЗ із міжнародного моніторингу лікарських засобів і сьогодні координується Центром моніторингу в Уппсалі, Швеція, під контролем міжнародної ради [19].

Створення Міжнародного товариства фармакоепідеміології (International Society of Pharmacoepidemiology – ISPE) у 1984 р. і Європейського товариства фармаконагляду (European Society of Pharmacovigilance – ESOP, пізніше ISOP – International Society) у 1992 р. ознаменувало інтеграцію фармаконагляду в наукові дослідження, академічний світ та клінічну практику. З'явилися фахові медичні журнали і низка країн почала використовувати різні методи та інструменти, що доповнили традиційні методи моніторингу лікарських засобів. Прикладами таких систем є:

Вплив світових трагедій, пов'язаних із застосуванням ліків, на розвиток системи фармаконагляду в світі

| Роки | Країна | МНН, назва ЛЗ | Виробник | Побічні реакції, що виникали після застосування ЛЗ | Вплив на розвиток фармаконагляду у світі |
|-----------------------------|-----------|--|-------------------|---|---|
| Сульфаніламідний бум | | | | | |
| 1935–1938 | Німеччина | Червоний стрептоцид (Prontosil red) | Wayer (IG Farben) | Характерними побічними реакціями після застосування ЛЗ були дегенеративні нефротичні ураження, сечокам'яна хвороба, зміни в кістковому мозку, гепатит, агранулоцитоз, гемолітична анемія, жовтяниця, реакції гіперчутливості | Прийнятий «Закон про харчові, лікарські та косметичні продукти», завдяки якому FDA отримало право вимагати від виробника ліків наукові дані щодо безпеки нового препарату і перевіряти правильність маркування будь-якого продукту, що надходить у продаж, а також вилучати з обігу партії товару, що не відповідають контрольним вимогам, і передавати до суду справи про недобросовісних виробників |
| 1937 | США | Білий стрептоцид (Sulfanilamide, Prontosil album, Prontosil soluble) | Massen-gill | Після застосування ЛЗ виникали нудота, блювання, запаморочення, головний біль, пригнічений стан, ціаноз, шкірні алергічні реакції. У високих дозах і за тривалого застосування можуть виникнути лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, парестезія, тахікардія, дерматит, діарея. Рідко – кристалурія, гематурія, гостра ниркова недостатність | |
| | | Elixir Sulfanilamide, розчинник – diethyleneglycol | | Смерть 107 осіб внаслідок тяжких уражень печінки та нирок | |

| Роки | Країна | МНН, назва ЛЗ | Виробник | Побічні реакції, що виникали після застосування ЛЗ | Вплив на розвиток фармаконагляду у світі |
|--|---|---|--------------------------------|--|--|
| Талідомідова трагедія | | | | | |
| 1957–1961 | 46 країн Європи, Скандинавії, Азії, Африки, Південної Америки | Thalidomide, 37 різних назв, серед яких : Contegran, Distaval, Asmaval, Tensival, Valgraine, Kevadon (не схвалений FDA) | Chemie Grünep-thal | Близько 40 000 людей отримали периферичний неврит, від 8 000 до 12 000 новонароджених народилися з фізичними каліцтвами, з них лише близько 5 000 не загинули в ранньому віці, залишившись інвалідами на все життя | У 1962 р. у США було прийнято поправку Кефопера–Харріса (що отримала назву «Поправка про ефективність ліків») до «Закону про харчові, лікарські і косметичні товари», яка зобов'язувала виробників лікарських засобів надавати докази їхньої ефективності та безпеки до їх одобрення і надходження до продажу |
| Токсична бомба з часовим механізмом | | | | | |
| 1938–1971 | США, Франція, Нідерланди, Велика Британія | Diethylstilbestrol, desPLEX та ін. | Більше 267 фармацевтичних фірм | Збільшення кількості викиднів, випадків смерті новонароджених, передчасних пологів, аденокарцинома піхви, аденоз, позаматкова вагітність у «DES-дочок», аномалії яєчок, придачків, порушення розвитку яєчок і знижена кількість сперматозоїдів у «DES-синів» | Після того, як у 1971 р. Хербст з колегами опублікував статтю в New England Journal of Medicine, в якій було описано взаємозв'язок прийому DES на ранніх термінах вагітності з виникненням рідкісного типу раку у дівчаток, народжених жінками, які застосовували DES, правління США з контролю за харчовими і лікарськими препаратами (FDA) негайно відкликало свій дозвіл на використання ліків під час вагітності |

- система моніторингу призначення ліків (the prescription event monitoring systems (PEM)) в Новій Зеландії та Об'єднаному Королівстві;
- система об'єднання записів (record linkage systems) у Сполучених Штатах Америки і Канаді;
- дослідження випадок–контроль у Сполучених Штатах Америки.

Діяльність фармаконагляду перетворилася на регуляторну діяльність.

На початку 1980-х років у тісній співпраці з ВООЗ Рада міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)) почала свою програму з розроблення лікарських засобів та використання. CIOMS забезпечило форум для політиків, виробників фармацевтичної продукції, урядовців і науковців для створення рекомендацій щодо передачі інформації про безпеку між регуляторними органами і фармацевтичною промисловістю. Ухвалення багатьох рекомендацій CIOMS за підсумками Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) у 1990-ті роки мало помітний вплив на міжнародне регулювання лікарських засобів [19].

Від 6 листопада 2001 р. вступила в силу Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради про кодекс законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини, а у 2004 р. – Регламент № 726/2004 щодо ліків, зареєстрованих за центральною процедурою. Директива та Регламент врегулювали відмінності між певними положеннями національних законодавств, що мало позитивний вплив на функціонування внутрішнього фармацевтичного ринку Європейського Союзу. Регламентом № 726/2004 та Директивою 2001/83/ЄС передбачено, що у країнах ЄС із метою постійного нагляду за безпекою та ефективністю застосування лікарських засобів власники торгових ліцензій мають створити та підтримувати системи фармаконагляду, опис якої необхідно представити у вигляді майстер-файлу системи фармаконагляду (МФСФ) [2, 3, 10].

У колишньому СРСР і до 1996 р. в Україні системи фармаконагляду не існувало, а проблема безпеки медичного застосування ЛЗ отримала свій розвиток порівняно недавно – коли наша держава приєдналася до різних міжнародних угод та розпочала проведення державної політики у сфері ліків. Зі здобуттям незалежності в Україні розпочалося формування правового поля у сфері обігу ЛЗ. У квітні 1996 р. набув чинності Закон України «Про лікарські засоби», відповідно до якого в 1996 р. було створено Центр побічної дії ЛЗ у складі Фармакологічного комітету МОЗ України [3].

Одним із засновників системи фармаконагляду в Україні був Вікторів Олексій Павлович. Він очолював Центр побічної дії ліків Фармакологічного комітету МОЗ України в 1995–1999 рр., із 1999 р. був завідувачем відділу фармаконагляду Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України, з 2002 р. – заступником завідувача відділу координації та контролю клінічних випробувань лікарських засобів ДФЦ МОЗ України, з 2005 р. – керівником, а з 2008 р. – консультантом управління післяреєстраційного нагляду Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ. Олексій Павлович був ініціатором створення бази даних побічних реакцій лікарських засобів, законодавчих документів із регуляції здійснення фармаконагляду в Україні, першого вітчизняного керівництва з безпеки лікарських засобів. Активно сприяв і розбудові системи фармаконагляду в Україні – під його керівництвом було створено спочатку 10, а потім 27 осередків зі здійснення фармаконагляду [1, 4].

Знаковою особистістю для Державного експертного центру був також доктор медичних наук, професор Мальцев Володимир Іванович. Він започаткував дозвільну систему клінічних випробувань лікарських засобів в Україні як нового науково-прикладного напрямку їх розроблення та вивчення, був фундатором нового для України

напрямку формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я [4].

Із 1994 по 1997 рр. Володимир Іванович працював заступником голови Фармакологічного комітету МОЗ України, а з 1997 р. завідував відділом клінічної апробації лікарських засобів. Із 1999 р. до останнього дня очолював відділ координації клінічних випробувань [6].

У 1999 р. Центр побічної дії ЛЗ переформовано у відділ фармакологічного нагляду у складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України. А вже у 2002 р. Україна стала 68-м членом міжнародної програми ВООЗ із моніторингу побічних дій ЛЗ.

Першим наказом, що врегулював здійснення ФН в Україні, був Наказ МОЗ від 19. 12. 2000 р. № 347 «Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів». Правоприємником цього наказу став Наказ МОЗ України від 27. 12. 2006 р. № 898 (зі змінами) (далі – наказ МОЗ № 898), що затвердив Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування. У ньому знайшли відображення положення Директиви 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради про Кодекс законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини. Сучасні вимоги законодавства України передбачають створення, забезпечення та гарантії функціонування належної системи фармаконагляду. Це є обов'язковою умовою знаходження препарату на вітчизняному ринку, оскільки система фармаконагляду дозволяє здійснювати моніторинг безпеки ліків та визначати будь-які зміни у співвідношенні користь/ризик [9].

Хронологію створення законодавчої бази системи фармаконагляду в Україні наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Хронологія законодавчої бази системи фармаконагляду в Україні

| Дата | Нормативно-правовий документ |
|---------|---|
| 1996 р. | Набув чинності Закон України «Про лікарські засоби», відповідно до якого створено Центр побічної дії ЛЗ у складі Фармакологічного комітету МОЗ України |
| 2000 р. | Наказ МОЗ від 19. 12. 2000 р. № 347 «Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів» |
| 2006 р. | Наказ МОЗ України від 27. 12. 2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» |
| 2015 р. | Було затверджено стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду» |
| 2016 р. | Наказ від 27. 12. 2006 р. № 898 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 26. 09. 2016 р. № 996) «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» |

В и с н о в к и

1. Виникнення системи фармаконагляду у відповідь на серйозні побічні реакції (інвалідизація, розвиток онкологічних захворювань, смерть) від вживання новостворених (іноваційних) ЛЗ показав важливість її функціонування у багатьох країнах світу.

2. Система фармаконагляду в Україні була створена у 1996 р. і поступово та динамічно розвивається, гармонізується та впроваджується відповідно до міжнародних та європейських стандартів. Існуюча нормативно-правова база України дає змогу впроваджувати адаптовані, а не копійовані європейські підходи, включаючи здійснення фармаконагляду, що передбачено Законом України «Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу».

3. У перспективі розвитку фармаконагляду в Україні пріоритетними завданнями є:

- внесення змін та доповнень до законодавчої бази України у розрізі здійснення фармаконагляду;

- внесення статті «Фармаконагляд» до Закону України «Про лікарські засоби»;

- затвердження наказу МОЗ України «Про внесення змін та доповнень до наказу МОЗ України від 27. 12. 2006 р. № 898»;

- затвердження наказу МОЗ України «Про затвердження Переліку строків подання регулярно оновлюваних звітів із безпеки лікарських засобів за міжнародною непатентованою назвою»;

- фіналізація Настанови з фармаконагляду (GVP).

А також спрямування зусиль у напрямках:

- збору інформації про випадки серйозних ПР;

- управління ризиками – впровадження проактивного менеджменту негативних наслідків застосування ЛЗ;

- застосування активних методів збору інформації;

- впровадження у систему охорони здоров'я України автоматизованої інформаційної системи з фармаконагляду (АІСФ);

- оптимального використання потенціалу системи охорони здоров'я та фармаконагляду під час вирішення кризових ситуацій;

- поліпшення рівня інформування лікарів із питань безпеки ЛЗ;

- виконання оцінювання співвідношення користь/ризик та надання рекомендацій до МОЗ та/або заявнику щодо забезпечення медичного застосування ЛЗ.

Список використаної літератури

1. *Вікторів Олексій Павлович* / Золоті сторінки української медицини. – С. 137 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://who-is-who.ua/main/page/zsum/134/678>

2. Директива Європейського Парламенту та Ради ЄС № 2001/83.

3. Історичні аспекти здійснення фармаконагляду / Державний експертний центр МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/site/files/farmakonaglyad/ist_asp.pdf

4. Історія – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/responsive/istoriya>

5. *Колок А.* Современные яды: Краткий обзор актуальной токсикологии (Как всё это действует на нас сейчас и чем грозит в будущем). – 2017 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://books.google.com.ua/>

6. *Мальцев Володимир Іванович* / Золоті сторінки української медицини. – С. 136 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://who-is-who.ua/main/page/zsum/133/678>

7. *Матвієнко Ю.* Корифеї медицини. Пауль Ерліх // Журн. «Медицина світу». – 2015. – Т. 39, № 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://msvitu.com/archive/2015/july/article-8.php?print=1>

8. *Приходько О.* Об'єктивно про фармаконагляд в Україні // Аптека. – Т. 967, № 46 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/314135>
9. *Приходько О.* Роль і місце фармаконагляду у регулюванні обігу лікарських засобів: чи відповідають українські вимоги європейським правилам? // Аптека. – 2016. – № 1044 (23) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/375996>
10. Регламент Європейського Парламенту та Ради ЄС № 726/2004.
11. Спасительные красители / Журн. «Российские аптеки». – 2011. – № 17 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://rosapteki.ru/stati/farmklass/spasitelnie-krasiteli/>
12. *Сухомлинов Кирилл* «Медики, изменившие мир» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://med.wikireading.ru/52650>
13. *Четли Эндрю* «Проблемные лекарства» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.antibiotic.ru/books/pd/19.shtml>
14. *Green M. D.* «Bendectin and Birth Defects: The Challenges of Mass Toxic Substances Litigation», 1996 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://books.google.com.ua/books?id=Tv9dCwAAQBAJ&pg=PA65&lpg=PA65&dq=thalidomide++neuritis+1960%5D&source=bl&ots=5ftOmrxE9F&sig=IQBGUu4hcc3zL6eOORJYIfqGXto&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwiEi42q9PfvAhVSSZoKHа20CmwQ6AEIezAP#v=onepage&q=thalidomide%20%20neuritis%201960%5D&f=false>
15. *Lenz W.* Thalidomide and congenital abnormalities // *Lancet*. – 1962. – V. 1. – P. 45.
16. *Lenz W.* The History of Thalidomide // Extract from a lecture by Widukind Lenz on the history of Contergan (Thalidomide) given at the 1992 UNITH Congress—with a photograph of Widukind Lenz.
17. *Smithells R. W., Newman C. G. H.* Recognition of Thalidomide Defects (Thalidomide: a brief history) // *Thalidomide UK* [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.thalidomideuk.com/thalidomide-history>
18. *Sneader W.* Drug Discovery. A History. – John Wiley & Sons Ltd, 2005.
19. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products / WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – 2002.
20. *White Junod S.* FDA and Clinical Drug Trials: A Short History [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm>

Надійшла до редакції 01 вересня 2017 року.

Н. В. Шолойко, О. В. Матвеева, К. С. Гайдук

Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

Ключевые слова: талидомидова трагедия, «сульфаниламидный бум», диетилстильбестрол, побочные реакции, фармаконадзор, Государственный экспертный центр, нормативно-правовая база, история возникновения, перспективы развития

А Н Н О Т А Ц И Я

Система фармаконадзора в мире появилась в ответ на ряд трагедий, связанных с использованием лекарственных средств, самыми масштабными из которых были «сульфаниламидный бум», «талидомидова трагедия» и «бомба с часовым механизмом».

В Украине же система фармаконадзора существует с 1996 г., а с 2002 г. Украина является членом международной программы ВОЗ по мониторингу побочных действий лекарственных средств. В 2000–2001 гг. появились первые приказы Министерства здравоохранения Украины, которые урегулировали осуществление фармаконадзора в Украине, а в 2007 г., когда вступил в силу приказ МЗ Украины № 898, законодательная база в системе фармаконадзора коренным образом изменилась. Это связано с отражением в приказе № 898 положений Директивы 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета о кодексе законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека.

Сегодня развитие фармаконадзора в Украине осуществляется путем адаптации к европейскому законодательству, что предусмотрено Законом Украины «Об Общегосударственной программе адаптации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза».

Среди перспектив развития фармаконадзора в Украине:

- внесение изменений и дополнений в законодательную базу Украины в разрезе осуществления фармаконадзора;
- внедрение проактивного менеджмента негативных последствий применения лекарственных средств;
- внедрение в систему здравоохранения Украины автоматизированной информационной системы по фармаконадзору (АИСФ);
- распространение необходимых знаний о побочных реакциях среди общественности, установление алгоритма действий при возникновении побочной реакции, содействие комплаенсу и доверию между пациентом и врачом, обоснование необходимости осторожного и корректного применения лекарств и избегания самолечения серьезных состояний.

N. V. Sholoiko, O. V. Matvieieva, K. S. Haiduk

State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine

HISTORICAL PRECONDITIONS OF THE CREATION OF PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN

Key words: thalidomide tragedy, «sulfanilamide boom», diethylstilbestrol, side effects, pharmacovigilance, State expert center, regulatory framework, history of emergence, prospects for development

ABSTRACT

The system of pharmacovigilance in the world appeared in response to series of tragedies related to the use of medicines. The largest of these were «sulfanilamide boom», «thalidomide tragedy» and «bomb with time mechanism».

In Ukraine, the pharmacovigilance system has existed since 1996, and since 2002 Ukraine has been a member of the WHO international monitoring program for side effects. In 2000–2001 appeared the first orders of the Ministry of Health of Ukraine that regulated the implementation of pharmacovigilance in Ukraine, and in 2007, when the Order of the Ministry of Health of Ukraine № 898 came into force, the legislative framework in the pharmacovigilance system has been radically changed. This is connected with the reflection of the provisions of Directive 2001/83 / EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products in the order № 898.

Today, the development of pharmacovigilance in Ukraine is carried out through adaptation to European legislation, which is stipulated by the Law of Ukraine «On the National Program of Adaptation of Ukrainian Legislation to the Law of the European Union».

Among the prospects for the development of pharmacovigilance in Ukraine:

- introduction of amendments and additions to the legislative base of Ukraine in the context of pharmacovigilance;
- introduction of proactive management of the negative consequences of the use of drugs;
- introduction of the Automated Information System with the Pharmacovigilance System (AIS3) into the health care system of Ukraine;
- dissemination of necessary knowledge about adverse reactions among the public, establishing the algorithm of action in case of an adverse reaction, the promotion of compliance and trust between the patient and the physician, reasoning of the rational, cautious and correct use of drugs and the prevention of self-treatment of serious conditions.

Електронна адреса для листування з авторами: sholoyko@dec.gov.ua