

О.В. Крайдашенко, В.В. Сиволап, Р.В. Стець

## РОЛЬ ВИРОБНИКА В ЗДІЙСНЕННІ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** безпека лікарських засобів, побічна дія, фармаконагляд.

**Ключевые слова:** безопасность препаратов, побочное действие, фармаконадзор.

**Key words:** safety of medicinal product, side effect, pharmacovigilance.

Система фармакологічного нагляду – це державна система збору, наукової оцінки й контролю інформації про побічні дії лікарських засобів в умовах їхнього звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у країні препаратів.

Система фармакологического надзора – это государственная система сбора, научной оценки и контроля информации о побочных эффектах лекарственных препаратов в условиях их обычного применения, с целью принятия соответствующих регуляторных решений в отношении зарегистрированных в стране препаратов.

Pharmacovigilance - it is state system of acquisition, scientific evaluation and control of information about side reaction/effect of medicinal drugs in order to make respective decisions at the stage of medical use according to acting legislation.

Друга половина ХХ і початок нинішнього століття характеризується значними досягненнями в галузі біології, медицини, фармакології й фармації. Наслідком цього стало істотне розширення арсеналу лікарських засобів (ЛЗ). Однак виникла потреба в поглибленні аналізу причин виникнення, вивчення механізмів розвитку побічних реакцій (ПР) ЛЗ, починаючи з їх розробки до впровадження в широку медичну практику.

Зазначене вище стало підґрунтям для створення фармакологічного нагляду – державної системи збору, наукової оцінки й контролю інформації про ПР ЛЗ в умовах їхнього звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у країні ЛЗ.

В Україні система фармакологічного нагляду існує з 1996 р. Координує її діяльність Державний фармакологічний центр МОЗ України, підрозділом якого є відділ фармакологічного нагляду, куди надходить, обробляється й аналізується інформація про ПР ЛЗ. До складу відділу входять регіональні відділення, співробітники яких взаємодіють із усіма учасниками системи обігу ліків: від виробника до пацієнта.

В Україні Порядком, затвердженим наказом МОЗ України, встановлено наступні джерела інформації про ПР ЛЗ:

- лікарі усіх закладів охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності;
- усі заклади охорони здоров'я, незалежно від підпорядкування та форм власності;
- Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів;
- виробники/заявники (або їх представники);
- уповноважені міжнародні організації (ВООЗ, ЄС);
- медичні інформаційні джерела та наукові видання;
- організації, які представляють інтереси споживачів ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні.

Провідне місце у здійсненні моніторингу за безпекою ЛЗ належить виробнику ЛЗ. Адже якщо до XVII–XVIII століття відповідальність за безпеку ЛЗ ніс лікар, в XVIII–XIX століттях – лікар і провізор, то починаючи з XX століття майже в усьому світі відповідальність за безпеку ЛЗ, в першу чергу,

несе виробник, і вже потім лікар і провізор.

За даними Центру оцінки й дослідження ліків (структурний підрозділ основного регуляторного органу США – FDA) повідомлення від виробників препаратів становлять 93,8% від всіх повідомлень про ПР ЛЗ.

Здійснення фармакологічного нагляду виробником ЛЗ зумовлено не тільки юридичними й міжнародними нормами, але й етичними принципами компаній. Відзначимо, що у виробників ЛЗ, що представляють свої продукти на фармацевтичному ринку не одне десятиліття, вимоги корпоративної політики відносно безпеки своєї продукції досить високі, що значною мірою визначає імідж компанії. Так, завдяки функціонуванню системи фармакологічного нагляду, компанії добровільно вилучають препарати, у яких співвідношення ризик/користь зміщується у бік ризику, або вносять зміни/доповнення в інструкції для медичного застосування ЛС на підставі власних спостережень, рекомендацій регуляторних органів, даних досліджень і сигнальної інформації.

Відповідно до міжнародних вимог та діючих нормативних документів в Україні виробник ЛЗ повинен здійснювати об'єктивний належний моніторинг за безпекою ЛЗ свого виробництва. На підприємстві або у представництві повинна бути уповноважена особа, яка відповідає за здійснення фармакологічного нагляду. До її обов'язків входить створення, контроль і підтримка функціонування системи збору й оцінки даних про ПР вироблених ЛЗ, а також інформування регуляторних органів про випадки серйозних ПР, створення й надання регулярно поновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ) ЛЗ. Особа, відповідальна за фармакологічний нагляд, у повному обсязі відповідає на запити регуляторних органів з питань надання додаткової інформації, необхідної для порівняльної оцінки користі й ризику при застосуванні ЛЗ.

Слід зазначити, що становлення системи фармакологічного нагляду на фармацевтичних підприємствах в Україні лише розпочалося.

Метою здійснення виробником фармакологічного нагляду є



визначення можливих ризиків при застосуванні ЛЗ і прийняття відповідних заходів для захисту здоров'я населення.

Основні завдання моніторингу безпеки ЛЗ із боку виробника ЛЗ:

- організація збору та облік повідомлень про ПР ЛЗ;
- верифікація, систематизація та аналіз повідомлень про ПР ЛЗ, що надійшли від медичних працівників, представників компаній, регуляторних органів та з ін. джерел;
- виявлення збільшення частоти вже відомих ПР ЛЗ;
- інформування медичної громадськості про ПР ЛЗ та інші проблеми, які пов'язані з ускладненнями при проведенні фармакотерапії ЛЗ власного виробництва;
- внесення змін або доповнень в Інструкцію для медичного застосування ЛЗ у зв'язку з отриманими даними з безпеки ЛЗ;
- інформування регуляторних органів про виявлені ПР у встановленому нормативними документами порядку;
- організація й проведення післяреєстраційних досліджень з метою одержання додаткової інформації про безпеку ЛЗ.

Функціонування власної належної системи збору, оцінки та аналізу інформації про ПР ЛЗ, а також будь-яких інших даних, необхідних для оцінки ризику і користі при медичному застосуванні ЛЗ дозволить виробникові проводити об'єктивний аналіз ситуації в Україні щодо безпечного застосування конкретного ЛЗ та, за необхідності, впроваджувати відповідні заходи щодо його подальшого застосування. Це є обов'язковою умовою знаходження ЛЗ на фармацевтичному ринку країни.

При проведенні виробником моніторингу за безпекою ЛЗ необхідно правильно спланувати роботу зі збору інформації про ПР ЛЗ, визначити потенційні джерела надходження повідомлень про ПР ЛЗ. Створюючи та розбудовуючи систему фармакологічного нагляду на підприємстві чи у представництві, з метою формування погляду на проблему контролю за безпекою ЛЗ, по-перше, потрібно серед співробітників постійно проводити навчальні семінари з питань здійснення фармакологічного нагляду. Слід зазначити, що не зважаючи на розмаїття джерел, звідки може бути отримана інформація про ПР ЛЗ, основним джерелом є лікар. Відповідно, надзвичайно важливим завданням виробника є побудова схеми взаємодії з лікарями при здійсненні фармакологічного нагляду. З цією метою потрібно організувати зустрічі з лікарями, де пояснювати необхідність і важливість інформування про ПР ЛЗ, розповідати про термінологію, яка застосовується при виявленні ПР ЛЗ (додаток), наголошувати, що інформація про ПР ЛЗ є конфіденційною, і лікар не зазнає жодних утисків з цього приводу ні з боку виробника, ні з боку адміністрації лікувально-профілактичного закладу. Кожен лікар повинен знати, що з його слів повідомлення про ПР ЛЗ може заповнити медичний представник чи інша особа, уповноважена виробником. Для цього лікаря потрібно забезпечити тими контактними даними, за якими він може зв'язатися з медичним представником, відповідальним за фармакологічний нагляд, щоб повідомити про випадок ПР ЛЗ виробникові.

Здійснюючи контроль за безпекою ЛЗ виробник повинен організувати надходження повідомлень про ПР ЛЗ, ведення бази даних про ПР ЛЗ і зберігання відповідної інформації.

Основними джерелами інформації про безпеку ЛЗ для виробника є: спонтанні повідомлення, літературні дані, інтернет (використання веб-сайту), засоби масової інформації, дані клінічних випробувань; реєстри, програми підтримки пацієнтів; дані, які отримані від інших компаній, які спільно маркетують той або інший ЛЗ, регуляторні органи.

Хотілося б відзначити, що використання різних джерел і методів одержання інформації про ПР ЛЗ є обов'язковою умовою вдосконалення моніторингу безпеки. Адже тільки своєчасне надходження й об'єктивний аналіз даних про всі випадки виникнення ПР при застосуванні ЛЗ дозволить і виробникові ЛЗ, і регуляторним органам мати чітку уяву про ситуацію щодо безпеки медичного застосування конкретного ЛЗ і вчасно реагувати на різні, включаючи і несприятливі, ситуації.

Отримавши повідомлення про ПР ЛЗ, виробник повинен провести аналіз наведеної інформації у таких напрямках:

- **оцінити якість інформації** – повноту й вірогідність даних про пацієнта, ПР, супутні ЛЗ, фактори ризику, повідомлювача (інформація про повідомлювача є конфіденційною й використовується тільки для перевірки і доповнення даних, а також спостереження динаміки ПР);
- **провести кодування інформації** – назви ЛЗ (наприклад, відповідно до переліку міжнародних непатентованих назв, що рекомендуються ВООЗ, або анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТС)) і ПР (наприклад, використовуючи Номенклатуру ПР ВООЗ WHOART або MeDRA);
- **обґрунтувати інформацію** – «новий ЛЗ»? «неочікувана ПР»? «серйозна ПР»?
- **виявити дубльовані повідомлення;**
- **оцінити причинно-наслідковий зв'язок** – чи дійсно фармакологічні властивості ЛЗ стали причиною виникнення ПР (властивості, попередня інформація про ПР). Для цього аналізують та оцінюють клінічні ознаки й симптоми ПР, лабораторні дані, патологічні зміни, механізм розвитку ПР; імовірність або виключення інших причин, що могли спричинити виникнення ПР; встановлюють зв'язок між застосуванням ЛЗ і виникненням ПР.

Виробник повинен проінформувати ДФЦ МОЗ України в разі надходження інформації про:

- підозрювану серйозну ПР ЛЗ, що була зафіксована при його медичному застосуванні в Україні;
- підозрювану серйозну неочікувану ПР ЛЗ, яка призвела до смерті хворого та/або загрози життю пацієнта, та про підозрюваний випадок передавання інфекції ЛЗ, що був зафіксований на території іншої країни і про які йому стало відомо;
- відсутність ефективності ЛЗ, яка була зафіксована при його медичному застосуванні в Україні, і виникла при лікуванні життєво небезпечних станів, невідкладних станів, ситуацій, коли відсутність ефекту ЛЗ могла за-

грожувати життю людини.

Про це інформацію потрібно повідомити у термін не пізніше 15 днів з моменту отримання інформації, яка ідентифікує даний випадок. Повідомлення направляються до ДФЦ у вигляді заповненої форми карти-повідомлення про ПР ЛЗ (додаток 5 до наказу МОЗ України №898 від 26.12.2006 р.).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
2. Безопасность препаратов – главная забота производителя.

Практические рекомендации по становлению системы фармаконадзора на предприятиях // Аптека. – 2006. – №34(555) – С.8-9.

3. Фармаконадзор: обеспечение безопасного использования лекарственных средств // Рациональная фармакотерапия. – 2006. – №1 (01). – С.7-14.
4. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под ред. А.В. Стефанова и др. – К.: МОРИОН, 2003. – 216 с.
5. CDER 2003. Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs // <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003-3.htm>

#### Відомості про авторів:

Крайдашенко О.В., професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ, керівник Запорізького регіонального відділення Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Сиволап В.В., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, науковий співробітник Запорізького регіонального відділення Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Стець Р.В., к.мед.н., асистент каф. клінічної фармакології, фармації і фармакотерапії ЗДМУ, науковий співробітник Запорізького регіонального відділення Державного фармакологічного центру МОЗ України.

#### Адреса для листування:

Сиволап Віталій Вікторович, 69035, м. Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими ЗДМУ, тел.: 061-233-60-48.

УДК 582.6/9:581.45:547.965

Ю.О. Луценко<sup>1</sup>, Р.Є. Дармограй<sup>1</sup>, М.Р. Сімонов<sup>2</sup>

### ДОСЛІДЖЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛИСТЯ ПЛЮЩА ЗВИЧАЙНОГО

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

<sup>2</sup>Інститут біології тварин УААН, м. Львів

**Ключові слова:** амінокислоти, листя плюща звичайного, пролін, аспарагін.

**Ключевые слова:** аминокислоты, листья плюща обыкновенного, пролин, аспарагин.

**Key words:** amino acids, *Hedera helix* leaves, proline, asparagine.

Досліджено амінокислотний склад листя плюща звичайного. Ідентифіковано 30 вільних амінокислот, а також визначено їх кількісний вміст у сировині.

Исследован аминокислотный состав листьев плюща обыкновенного. Идентифицировано 30 свободных аминокислот, а также определено их количественное содержание.

The amino acids composition of *Hedera helix* leaves was investigated. 30 free amino acids were identified and their quantities were determined.

Амінокислоти – клас органічних сполук, похідні карбонових кислот і амінів, які є основними структурними елементами білків, ферментів, пептидних гормонів та інших фізіологічно-активних речовин. Більшість з них синтезуються в організмі людини із безазотистих продуктів обміну речовин. При їх недостатності порушується синтез вищезгаданих речовин [5]. Виділяють амінокислоти, які організмом людини не синтезуються – незамінні: валін, ізолейцин, лейцин, лізин, триптофан, треонін, фенілаланін, метіонін або синтезуються в недостатній кількості

– частково-замінні: аргінін, гістидин [1]. Джерелом їх надходження є їжа, в тому числі, рослинного походження, а також лікарські засоби та біологічно активні добавки. Амінокислоти мають велике значення в сучасній фармакології. Багато з них самостійно використовуються в медицині та косметології. Актуальним залишається пошук їх природних джерел зокрема у рослинному світі [4]. Відомо близько 300 рослинних амінокислот, 20 з яких входять до складу структурних білків і ферментів [7]. Тому дослідження складу і кількісного вмісту амінокислот у лікарській рослинній