

Частина I

**Система фармагляду у світі.
Загальні питання дослідження
побічної дії ліків**

Part I

**The pharmacovigilance system in
the world. General issues regarding
the side effects of medications**

Розділ 1.1

Актуальність проблеми вивчення побічної дії ліків

Chapter 1.1

The relevance of the problem of studying the side effects of medications

Актуальність проблеми

- Принципи сучасної фармакотерапії хвороб базуються на застосуванні комплексів фармакологічних засобів.
- Хворому одночасно призначається декілька фармпрепаратів.
- Чим більше препаратів призначено – тим вищий ризик прояву їхньої побічної дії.

■ Чим вища доза препарату, тим вищий ризик побічної дії.

■ Більшість хвороб є хронічними, тобто невиліковними. Їх фармакотерапія передбачає тривалий, а часто й пожиттєвий прийом медикаментів.

■ Тривалий прийом підвищує ризик побічної дії.

■ XXI сторіччя – епоха поліморбідності хворого. Як наслідок, хворому призначають фармакологічні комплекси для лікування декількох захворювань одночасно.

■ Поліпрагмазія сприяє виникненню полівалентної сенсibiliзації, підсилює ризик виникнення побічної дії.

■ XXI сторіччя – епоха старіння населення планети.

Relevance of the problem

■ The principles of modern pharmacotherapy of diseases are based on the use of complexes of pharmacological agents.

■ A patient is simultaneously administered several pharmaceuticals.

■ The administration of a large number of medications increases the risk of side effects from their use.

■ The higher the dosage, the greater the risk of side effects.

■ Most diseases are chronic, that is, incurable. Their pharmacotherapy involves long-term and often life-long medication.

■ Long-term treatment increases the risk of side effects.

■ The 21st century is the era of patient's polymorbidity.

Several diseases require the administration of complexes of pharmacological agents.

■ Polypragmasia causes polyvalent sensitization, increases the risk of side effects.

■ The 21st century is the era of aging of the planet's population.

Вікові зміни в тканинах, органах і системах людського організму впливають на фармакокінетику лікарських препаратів, що сприяє підвищенню ризику їх побічної дії.

■ Нині наявна тенденція постійного збільшення кількості й частоти призначень ліків дітям, починаючи вже з народження.

■ Поліпрагмазія та невиправдане призначення ліків призводять до алергізації, кумуляції і появи побічної дії.

■ Натеper застосовують значну кількість фармакологічних засобів.

■ У світі існує близько 500 000 торгових найменувань лікарських препаратів.

■ В Україні станом на 11.03.2020 зареєстровано 13506, із них 4155 – вітчизняних, 9351 – іноземного виробництва. Для порівняння: станом на 08.12.2016 було зареєстровано 12896 лікарських засобів (вітчизняних – 3888, іноземних – 9008).

■ Щорічно синтезують сотні нових фармакологічних речовин. Їх безпечність і ефективність не завжди можуть бути ретельно досліджені.

■ До складу препаратів можуть входити інгредієнти, які можуть викликати додаткові побічні реакції.

■ При цьому постійно реєструється зростання продажів фармпрепаратів. Інакше кажучи, кількість уживання медикаментів людством зростає!

■ Сучасний “фармацевтичний бум” не лише призводить до збільшення випадків побічної дії, а й зумовлює появу нових небажаних реакцій на нещодавно синтезовані ліки.

Важливо розуміти:

- Фармакологічні засоби можуть приносити не лише користь, а й шкодити.
- У світі не існує жодного фармакологічного засобу без побічних ефектів.
- Лише не призначені хворому ліки є безпечними.

Age-related changes in the tissues, organs and systems of the human body affect the pharmacokinetics of medications, which increases the risk of their side effects.

■ Currently, there is the increase in the number and frequency of drugs prescribed for children since their birth.

■ Polypragmasia and inadequate drug administration lead to allergies, cumulation and side effects.

■ A large number of pharmacological agents are currently used.

■ There are about 500.000 trade names of medicinal products in the world.

■ 13506 drugs were registered in Ukraine as of 11.03.2020, namely, 4155 domestic names, and 9351 foreign names. For comparison: 12896 medications were registered in Ukraine as of 08.12.2016, namely, 3888 domestic names, and 9008 foreign names.

■ Pharmaceutical industry synthesizes hundreds of new pharmacological substances every year. Their safety and effectiveness cannot always be thoroughly investigated.

■ The composition of medications may include ingredients which can cause additional side effects.

■ Pharmaceutical sales are constantly increasing. That is to say, there is an increase in the number of drugs used by mankind!

■ A modern “pharmaceutical boom” increases the number of side effect cases and causes new adverse reactions to newly synthesized drugs

It is important to understand:

- Pharmacological products can bring not only benefits, but also harm.
- There is no pharmacological remedy without side effects in the world.
- The only safe drugs are those that are not prescribed to the patient.

- Користь від ліків повинна бути більшою, ніж їх шкідливість.
- Ліки слід призначати відповідно до наявних показань і з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.
- Поліпрагмазія сприяє виникненню побічної дії ліків.

■ Нині залишаються недостатньо вивченими питання міжмедикаментозного взаємовпливу, а також взаємодії ліків із харчовими компонентами.

■ При цьому сильнодіючі фармакологічні агенти при контакті з деякими складовими їжі можуть провокувати побічні ефекти / збільшувати потенціал побічної дії.

■ Ситуація погіршується значною "хімізацією" сучасних продуктів харчування.

■ Натепер доведено існування 200 лікарських засобів, на дію і токсичність яких впливає їжа, комбінація з якою може призводити до летальних випадків.

■ Згідно із статистичними даними, у світі 50 % ліків призначають недоцільно.

■ Усе більшого поширення набувають поліпрагмазія / нераціональне призначення медикаментів як в аспекті самолікування, так і внаслідок дій лікаря.

■ Доступність ліків в аптечних мережах породжує самолікування, призводить до неконтрольованого використання лікарських засобів самими хворими. Це збільшує ризик виникнення побічної дії.

■ Лобіювання інтересів фармацевтичних виробників задля зростання продажів своєї продукції – один із чинників збільшення неконтрольованого вживання ліків.

■ Рекламний тиск на пацієнта й маркетинговий вплив на наукові погляди лікаря з боку фармацевтичних компаній можуть сприяти поліпрагмазії і неадекватному призначенню ліків. Цей фактор також зумовлює збільшення кількості випадків побічної дії ліків.

▪ The benefits of medications should exceed their harmfulness.

▪ Medicines should be prescribed on the basis of available indications, considering the patient's individual characteristics.

▪ Polypragmasia causes the drug side effects.

■ Issues on drug interaction remain insufficiently investigated. Interactions of medications with food components are not studied as well.

■ In addition, potent pharmacological agents can induce / increase the potential for side effects, when contacting with some constituents of food.

■ The situation is aggravated by the considerable "chemicalization" of modern food products.

■ It has already been proven that there are 200 drugs whose effects and toxicity are affected by food. Cases with the occurrence of lethal combinations were recorded.

■ According to the statistics, 50 % of medicines in the world are inappropriately prescribed.

■ Polypragmasia and irrational medication prescription are increasingly widespread both in the aspect of self-treatment and as a result of doctor's actions.

■ Self-treatment and uncontrolled use of drugs by patients are generated by the availability of medications in pharmacy networks. This increases the risk of side effects.

■ Uncontrolled drug use is also increasing due to the lobbying of pharmacological products by their manufacturers. This is done for the growth of sales of manufacturers' products.

■ Advertising pressure on the patient and the marketing impact on the doctor's scientific views from pharmaceutical companies can contribute to polypharmacy and inadequate use of medications. This factor also leads to the increased incidence of drug side effects.

📖 Справжня частота побічної дії лікарських засобів невідома. Вважають, що:

- Побічні реакції виникають у 4–29 % хворих, які приймають лікарські засоби.
- Побічна реакція – причина звернень 2–3 % хворих до лікаря.
- 3 % хворих із побічними реакціями потребують медичної допомоги в умовах відділення інтенсивної терапії.
- Побічні ефекти спостерігають у 10–20 % госпіталізованих хворих. У 3–12 % з них унаслідок побічної дії пролонгується термін госпіталізації.
- Побічні реакції – причина смерті 0,27 % стаціонарних хворих. При внутрішньовенному введенні ліків у важкохворих цей показник зростає до 1,5 %.
- На думку багатьох учених, ці показники дещо занижені. Реальна ситуація щодо побічної дії ліків на пацієнта набагато складніша й негативніша.
- Важливо, що кількість випадків побічної дії ліків постійно збільшується. Попри це офіційна статистика не повною мірою віддзеркалює реальну ситуацію, оскільки існує низка складнощів у підрахунках та інтерпретації небажаних ефектів лікарських засобів.

■ **Неминучість ризику виникнення побічної дії ліків при проведенні фармакотерапії зумовлена такими факторами** (за Лоуренс Д., Бенітт П., 1991):

- Недостатня селективність дії лікарського засобу.
- Деякі ефекти ліків, бажані в одній системі організму, можуть викликати небажаний ефект в інших системах.
- У реалізації багатьох фізіологічних функцій беруть участь близькі / аналогічні механізми.
- Тривала дія на клітинні механізми може призвести до постійних змін структури та функції клітин (зокрема до канцерогенезу).
- Обмеженість інформації щодо патологічних процесів в організмі, які можуть

📖 The actual incidence of adverse drug effects is unknown. It is believed that:

- Adverse reactions occur in 4–29 % of patients taking medications.
- Drug side effect is the reason for applying to the hospital for 2–3 % of patients.
- Medical care is given to 3 % of patients with adverse drug reactions at the department of intensive care.
- Side effects are observed in 10–20 % of hospitalized patients and 3–12 % of them undergo a prolonged hospitalization period due to side effects.
- Adverse reactions are the cause of death of 0.27 % inpatients. This number rises to 1.5 % in severely ill patients with intravenous drug administration.
- Some scientists believe that these data are somewhat underestimated. The real situation regarding the drug side effects is much more complicated and negative.
- The number of cases with drug side effects increases continuously. The official statistics data do not reflect the entire real situation with this problem. This is due to a range of difficulties in counting and interpreting undesirable effects of drugs.

■ **The following factors determine the inevitability of the risk of drug side effects during pharmacotherapy** (Lawrence D., Benitt P., 1991):

- Medications are not selective enough.
- Some effects of drugs are positive in one body system, but may cause negative effect in others.
- Many physiological functions involve similar / analogous mechanisms.
- Prolonged action on the cell mechanisms can lead to permanent changes in the structure and function of cells (including carcinogenesis).
- Information on pathological processes in the body that may occur as a result of the in-

виникати внаслідок впливу тих або інших субстанцій.

- Наявність у хворого генетичної схильності підвищує ризик виникнення побічної дії. У таких пацієнтів може виникнути непередбачена імунна відповідь на введення лікарської речовини.
- Надзвичайно високий ризик підбору необхідної індивідуальної дози. Насамперед це стосується лікування цукрового діабету, депресії тощо.
- Випадки некомпетентного й випадкового призначення ліків – “людський фактор”.

fluence of one or another substance is limited.

- Patients with genetic predisposition are more likely to have side effects. They may have unexpected immune response to the drug administration.
- The selection of the required dose is inevitably inaccurate.
- For example, in the treatment of diabetes, depression, and the like.
- Cases of incompetent and accidental administration of drugs constitute the “human factor”.



Застосування фармакологічних препаратів перебуває на піку популярності в сучасній медицині. Значна кількість як власне препаратів, так і діапазон їх клінічного призначення на фоні готовності лікаря призначати ліки, а хворого – їх приймати створили безпрецедентно сприятливі умови для виникнення значної кількості різноманітних побічних реакцій. Такий status quo актуалізує необхідність постійного поглиблення знань щодо широкого кола питань із такого розділу фармакології як “Побічна дія ліків”.

Прогрес фармакотерапії будь-якої хвороби безпосередньо залежить від знань і вмінь практикуючого лікаря ідентифікувати побічні реакції, лікувати хворих із ускладненнями фармакотерапії, зменшувати й запобігати виникненню побічної дії ліків. Останнє є принциповим у лікарській майстерності.

З огляду на це, необхідно:

- адекватно призначати фармакологічні засоби в клінічних умовах (квазіпрофесійних, професійних) з урахуванням постійно поновлюваних відомостей із розділу “Побічна дія ліків”;
- володіти методами запобігання виникненню побічної дії ліків;
- засвоїти принципи фармакологічного нагляду за використанням ліків і проведення моніторингу їх побічної дії відповідно до вимог Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ).



The use of pharmacological products is at the peak of popularity in modern medicine. Favorable conditions for the emergence of a significant number of various adverse reactions are created by a large number of medications, a large possibility of their clinical prescription, the readiness of the doctor to prescribe many drugs, the willingness of the patient to take many medications. This increases the necessity to study the issues of “Side Effects of Medications” as a section of pharmacology.

Progress in the pharmacotherapy of any disease directly depends on the knowledge and skills of the practitioner to identify adverse reactions, to treat patients with complications of

pharmacotherapy, to reduce and prevent the occurrence of adverse effects of medications. The latter is essential for the doctor's skills.

Considering the above mentioned, it is necessary to:

- master the skills of adequate prescription of pharmacological agents in clinical conditions, taking into account the constantly updating data of the section "Side Effects of Medications";
- master the methods for prevention of side effects of medications;
- acquire knowledge of the principles of pharmacovigilance for the use of drugs and monitoring their side effects in accordance with the requirements of the World Health Organization (WHO).

Розділ 1.2

Класифікація та механізми виникнення побічних реакцій на лікарські засоби

Chapter 1.2

Classification and mechanisms of adverse drug reactions

1.2.1. Історія проблеми

■ Історія застосування лікарських засобів, вірогідно, сягає часу виникнення людської цивілізації. Відповідно, побічна дія застосування лікарських засобів мала місце вже в глибоку давнину. Негативний вплив певних ліків спостерігали як знахарі, цілителі й давні лікарі, так і самі хворі. Утім, цілком закономірно, що в ті часи ці впливи не могли бути предметом цілеспрямованих досліджень.

■ Вже за часів Гіппократа було відомо, що лікарські засоби за одних обставин забезпечують бажану лікувальну дію, а за інших, викликають небажані ефекти, які погіршують стан здоров'я людини.

■ Наукове дослідження цієї проблеми було започатковано в 1881 р., коли в Німеччині вийшла праця "Побічна дія препаратів".

■ 80–90 рр. XIX століття характеризуються значним посиленням інтересу лікарів до питань протипоказань для призначення медикаментів.

■ На кінець XIX століття в медичному середовищі сформувалася стала думка щодо необхідності добору конкретних ліків у відповідній дозі для окремої людини, тобто добору індивідуальної дози.

■ У 1901 р. російський лікар Ю. А. Аркін звернув увагу, що при втиранні сірчано-ртутної мазі у хворого одночасно з висип-

1.2.1. History of the problem

■ The history of the use of drugs probably stems from the origination of human civilization. Accordingly, the adverse effect of drugs has taken place in antiquity. The negative effect of certain drugs has been observed by both healers and ancient doctors, as well as patients. However, it is quite natural that in those days these influences could not be the subject of focused research.

■ At the time of Hippocrates, it was already known that drugs under certain circumstances provide a desired therapeutic effect. In other cases, they can cause unwanted effects damaging the human health.

■ The research of this problem was established in 1881, when the study "Side effects of medications" was published in Germany.

■ The eighties and nineties of the 19th century are characterized by doctors' increased interest to the issues of contraindications for medicines prescription.

■ By the end of the 19th century, the doctors developed a steady conviction that particular medications in the specific dose for each particular person had to be selected.

■ In 1901, the Russian doctor Yu. A. Arkin drew attention to the fact that while embrocating sulfuric-mercury ointment to the pa-

кою з'являлися тяжкі симптоми ураження всього організму.

- Ю. А. Аркін висловив думку, що ця реакція зумовлена лікарською речовиною, а висип – лише один із симптомів так званої *медикаментозної хвороби*.

- Спочатку вчення про небажані ефекти лікарських засобів виникло як уявлення про медикаментозні висипання, спричинені застосуванням препаратів ртуті й броду.

- З 1950 р. термін "*медикаментозна хвороба*" використовують для опису всіх небажаних ефектів застосування лікарських засобів.

- За визначенням академіка Є. М. Тарєєва (1968 р.):

- *Побічна дія ліків* – це комплекс медикаментозних синдромів або складне ятрогенне захворювання, повний обсяг якого в його сучасному вигляді важко охопити, але вивчати його потрібно за тими ж розділами, що й будь-яку поширену хворобу, включаючи етіологію, епідеміологію, патогенез, патологічну анатомію, клініку, перебіг, поєднання з іншими захворюваннями, наслідки, діагноз і диференційний діагноз, лікування, профілактику, соціально-гігієнічні аспекти.

- Терміном "*ятрогенні захворювання*" позначали хвороби, викликані лікарем, лікуванням, медикаментозними засобами зокрема.

- Із часом використання терміна "*медикаментозна хвороба*" як синоніма терміна "*побічна дія медикаментозного засобу*" було визнано недеонтологічним, оскільки цей термін імпліцитно вказував на появу додаткової окремої хвороби, зумовленої діями лікаря.

- Власне терміном "*побічна дія ліків*" стали позначати небажані ефекти медикаментозних засобів, застосованих у лікувальних дозах.

- Залежно від походження, локалізації, впливу на організм може проявлятися різна фармакологічна дія лікарських засобів.

tient with rash, the severe symptoms of damage to the whole body appeared at the same time.

- Yu. A. Arkin expressed the opinion that this disease was caused by a medical substance, and rash was just one of the symptoms of the so-called *medicinal disease*.

- At the beginning, the doctrine of undesirable effects of drugs developed as an idea of medical rash due to the use of mercury and bromine preparations.

- Since 1950, the term "*medicinal disease*" has been used to describe all undesirable effects of the use of drugs.

- In 1968, according to the definition of academician Ye. M. Tareiev:

- *Side effect of drugs* is a complex of drug-induced syndromes or an iatrogenic disease, the full scope of which in its current form is difficult to cover, but it is necessary to study it according to the same principles as any common disease, including etiology, epidemiology, pathogenesis, pathological anatomy, clinical course, combination with other diseases, consequences, diagnosis and differential diagnosis, treatment, prevention, social and hygienic aspects.

- The term "*iatrogenic diseases*" refers to illnesses caused by doctor, treatment, including medications.

- Subsequently, the use of the term "*medicinal illness*" as a synonym to the term "*side effect of a medication*" was recognized as non-deontological, since it implicitly indicated the occurrence of additional individual disease as a result of the doctor's actions.

- The very term "*side effect of a medication*" refers to the undesirable effects of drugs used in therapeutic doses.

- Depending on the origin, location, influence on the body, different pharmacological action of drugs may be manifested.

■ Відповідно, *головна або основна дія* лікарського засобу – це дія, завдяки якій досягається фармакологічний ефект. Розрізняють також *додаткові ефекти*: *індиферентні, терапевтично корисні й небажані*, а в багатьох випадках навіть загрозливі для здоров'я, тобто *побічні*.

■ Ці нюанси зумовили появу терміна “*несприятливі побічні дії*”.

■ Відзначалося, що випадки побічної дії включають: токсичні реакції, алергію, передозування, появу залежності від ліків, негативну взаємодію з іншими препаратами, симптоми різкої відміни прийому лікарських засобів, відсутність лікувального ефекту.

■ Побічній дії ліків стали приділяти належну увагу й визнавати наукову значущість цієї проблеми лише починаючи з дев'яностих років XX століття. Нині міжнародні експерти визнають пріоритет оцінки безпеки фармагентів при вивченні лікарських засобів.

■ У 1968 р. ВООЗ була створена програма з міжнародного моніторингу лікарських препаратів (ПММЛП), мета якої – моніторинг безпеки лікарських засобів, виявлення та аналіз нових даних щодо побічних реакцій, отриманих зі звітів ВООЗ, присвячених безпеці застосування препаратів окремими пацієнтами. Такий підхід свідчить про важливість і необхідність подальшого дослідження проблеми безпечності ліків.

■ Надзвичайної важливості для кожної країни набуває питання функціонування *фармакологічного нагляду* – державної системи збору, наукової оцінки й контролю інформації щодо побічної реакції/дії лікарських засобів з метою прийняття відповідних рішень на етапі їх клінічного дослідження і медичного застосування згідно з чинним законодавством.

■ До головних, далеких від остаточного розв'язання, проблем сучасності належать статистика й підрахунок побічної дії лікарських засобів. Це зумовлено тим, що більшість побічних реакцій залишаються нероз-

■ Accordingly, the *main effect of the medicinal product* is the action through which the pharmacological effect is achieved. One can also distinguish *additional effects*: *indifferent, therapeutically useful and undesirable*, and in some cases even health threatening, that is, *side effects*.

■ These nuances led to the emergence of the term “*adverse side effects*”.

■ It was noted that cases of side effects include: toxic reactions, allergies, overdose, drug dependence, negative interaction with other drugs, symptoms of abrupt withdrawal of medication, lack of therapeutic effect.

■ Side effects of medications began to receive due attention, and the scientific significance of this problem was admitted only since the nineties of the 20th century. At present, international experts recognize the priority of assessing the safety of pharmacological agents in the study of medicinal products.

■ In 1968, the WHO established a program for the international monitoring of medicinal products (PIMMP), the purpose of which is to monitor the safety of medicinal products, to identify and analyze data on new adverse reactions, obtained from WHO reports on the safety of the use of drugs by individual patients. This approach demonstrates the importance and need for further research into the safety of medicines.

■ Of particular importance for each country is the issue of the *pharmacological surveillance* functioning – this is a state system for collection, scientific evaluation and control of information on adverse reactions / actions of medicinal products with a view to making appropriate decisions at the stage of their clinical research and medical application in accordance with the current legislation.

■ The main, far from the final solution, problems of the present include statistics and calculating the cases of side effects of medications. This is due to the fact that most adverse reactions remain unrecognized, unproven

пізнаними, не доведеними й/або такими, що не повідомляються лікарями в центри моніторингу за побічною дією ліків.

- Нині комітети контролю за побічною дією ліків функціонують у багатьох країнах світу.
- Перспективним напрямом є створення всесвітньої комп'ютеризованої системи сповіщення і контролю за побічною дією ліків. Подібна система – “Med Watch” – вже розроблена й успішно діє в США.

and / or not reported by doctors to the adverse drug monitoring centers.

- Committees for the control of drug side effects currently function in many countries of the world.
- A promising trend is to create a worldwide computerized system for alerting and controlling side effects. A similar system – “Med Watch” – has already been developed and successfully operates in the USA.

1.2.2. Основні поняття і терміни

📖 Важливо оперувати адекватною термінологією.

1.2.2. Concepts and terminology

📖 It is important to operate adequate terminology.

У сучасній фармакології використовують такі терміни:

In modern pharmacology, the following terms are used:

Лікарський засіб / препарат / ліки

- лікарська речовина у визначеній лікарській формі, дозволена до медичного застосування.

Medicinal product / medication / drug

- a medicinal substance in a prescribed dosage form that is authorized for medical use.

Безпечність / нешкідливість

- відсутність серйозних і непередбачених побічних реакцій/ефектів при клінічних дослідженнях або медикаментозному застосуванні препарату, співвідношення яких відповідає критерію “користь/шкідливість”.

Safety / harmlessness

- the absence of serious and unforeseen adverse reactions/actions in clinical trials or medicinal use of the drug, which corresponds to the “benefit / harm” criterion.

Побічна дія

- будь-яка небажана реакція, зумовлена фармакологічними властивостями лікарського засобу та яка спостерігається при вживанні в дозах, рекомендованих для медичного застосування.

Side effect

- any undesirable reaction due to the pharmacological properties of the medicinal product. It is observed in administration at doses, recommended for medical use.
-