

О. І. ДЯЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-9978-5394>),

В. Ю. ДЯЧЕНКО (<https://orcid.org/0009-0001-4379-5291>) канд. мед. наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

АНАЛІЗ ВИПАДКІВ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ У ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: лікарські засоби, побічні реакції, ризики, фактори ризиків, виявлення ризиків, управління ризиками лікарських засобів, фармаконагляд

АНОТАЦІЯ

Головною метою застосування лікарських засобів є досягнення їхньої позитивної терапевтичної дії, однак ліки можуть бути причиною виникнення ризиків. Важливим завданням, що стоїть перед медичними працівниками, власниками реєстраційних посвідчень (заявниками) є здійснення аналізу випадків побічних реакцій або неефективності ліків, зокрема у напрямі виявлення та оцінки факторів ризику, що сприяють їх виникненню, а також – груп ризику.

Мета – проведення аналізу карт-повідомлень про випадки побічних реакцій препаратів Ксаврон, розчин для ін'єкцій (далі – Ксаврон), Нейроцитин®, розчин для інфузій (далі – Нейроцитин), Тіворель, розчин для інфузій (далі – Тіворель), Тівортін®, розчин для інфузій (далі – Тівортін) Товариства з обмеженою відповідальністю «ЮРІЯ-ФАРМ» з метою оцінки передбаченості, серйозності, частоти виникнення, типу та причин виникнення, як можливих факторів ризиків.

У роботі були використані: метод оцінки спонтанних повідомлень про побічні реакції, експертних оцінок, бібліосемантичний, аналітичний, статистичний.

Доцільність призначення лікарських засобів оцінюється шляхом зважування користі від їх застосування та властивих їм ризиків, насамперед – побічних реакцій. Сприяють виникненню ризиків різні фактори, знання яких дає змогу прогнозувати, знижувати ймовірність розвитку ризиків, розробляти та впроваджувати заходи з мінімізації ризиків. Важливими, у розрізі зменшення впливу ризиків на користь від застосування лікарських засобів, є знання про групи ризику. У цій статті представлено теоретичні узагальнення щодо ризиків, а також наведено результати власного аналізу індивідуальних випадків з безпеки лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін у геронтологічній когорти пацієнтів у напрямі виявлення груп та факторів ризику.

За результатами роботи доведено, що похилий вік та жіноча стать можуть бути факторами ризику виникнення побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін Товариства з обмеженою відповідальністю «ЮРІЯ-ФАРМ». Натомість, тривалість, передбаченість, серйозність, тип та частота виникнення побічних реакцій зазначених лікарських засобів не вважаються факторами ризику виникнення побічних реакцій цих лікарських засобів.

O. I. DIACHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-9978-5394>),
V. Yu. DIACHENKO (<https://orcid.org/0009-0001-4379-5291>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

ANALYSIS OF CASES OF SIDE EFFECTS OF MEDICINES USED IN GERIATRIC PRACTICE

Key words: medicines, adverse reactions, risks, risk factors, risk identification, medicines risk management, pharmacovigilance

ABSTRACT

The main purpose of using medicinal products is to achieve their positive therapeutic effect, however, medicines can be the cause of risks. An important task facing medical professionals, marketing authorization holders (applicants) is to analyze cases of adverse drug reactions or ineffectiveness of medicines, in particular, in the direction of identifying and assessing risk factors contributing to their occurrence, as well as risk groups.

To analyze card reports on cases of adverse drug reactions of the medicines Xavron, solution for injection (hereinafter – Xavron), Neurocytin®, solution for infusions (hereinafter – Neurocytin), Tivorel, solution for infusions (hereinafter - Tivorel), Tivortin®, solution for infusions (hereinafter – Tivortin) of the Limited Liability Company «YURiYA-PHARM» in order to assess the predictability, severity, frequency of occurrence, type and causes of occurrence, as possible risk factors.

The following methods were used in the work: assessment of spontaneous reports of adverse drug reactions, expert assessments, bibliosemantic, analytical, statistical.

The appropriateness of prescribing medicines is assessed by weighing the benefits of their use and the risks inherent in them, primarily adverse drug reactions. Various factors contribute to the occurrence of risks, knowledge of which allows us to predict, reduce the likelihood of developing risks, develop and implement measures to minimize risks. Knowledge of risk groups is important in terms of reducing the impact of risks on the benefits of using medicines. This article presents theoretical generalizations regarding risks, as well as the results of our own analysis of individual cases on the safety of the medicines Xavron, Neurocytin, Tivorel and Tivortin in a gerontological cohort of patients in the direction of identifying risk groups and factors.

The results of the work have shown that advanced age and female gender may be risk factors for adverse drug reactions to the medicines Xavron, Neurocytin, Tivorel and Tivortin. However, the duration, predictability, severity, type and frequency of adverse reactions to the indicated drugs are not considered risk factors for adverse reactions to these medicines.

Вступ

Призначення лікарських засобів (ЛЗ) має на меті одержання очікуваного ефекту (лікувального або профілактичного, діагностичного чи модифікування фізіологічної функції організму). Натомість, будь-яким ЛЗ властиві певні несприятливі наслідки, що супроводжують їх застосування, наприклад, побічні реакції (ПР), відсутність ефективності (ВЕ) та інші проблеми, тобто, ризики. Під ризиком ЛЗ мають на увазі ймовірність розвитку небажаних або несприятливих результатів його застосування та характеристики тяжкості шкоди, заподіяної здоров'ю індивідуумів у певній популяції внаслідок застосування певної медичної технології для терапії патологічного стану за певних умов [1].

Важливість ризику можна визначити завдяки таким критеріям: серйозність ризику, включаючи вплив на окремих пацієнтів, частота, передбаченість, можливість запобігання та зворотного розвитку ризику, тривалість ризику, потенційний вплив на здоров'я населення (частота, чисельність пролікованої популяції), потенціал для «уникнення» застосування ЛЗ, призначеного для профілактики захворювання, у зв'язку з непропорційним усвідомленням населення ризику (наприклад вакцини).

Відповідно, до важливих ризиків належать серйозні, часті ПР, ті, що мають тяжкий перебіг, незворотний характер, негативно впливають на лікування ЛЗ, наслідки взаємодії ЛЗ із іншими ЛЗ чи взаємодії ЛЗ із продуктами харчування та іншими речовинами; помилки, пов'язані зі застосуванням ЛЗ; наслідки впливу ЛЗ, пов'язаного із професійною діяльністю; ефекти, властиві фармакологічному класу тощо.

Управління ризиками – процес, що спрямований на мінімізацію проявів ризиків, або їх наслідків, або виникнення. Мінімізація ризиків може здійснюватися завдяки заходам із мінімізації ризиків [2].

Заходи з мінімізації ризику – це втручання, що призначені для запобігання або зменшення частоти виникнення ПР, що пов'язані з тривалістю дії ЛЗ, зменшення ступеня тяжкості або наслідків для пацієнта у разі виникнення ПР, забезпечення переважання користі ЛЗ над ризиками.

Хоча усі ризики мають потенціал несприятливого впливу на організм людини, не усі вони суттєво впливають на користь від застосування препарату та потребують управління [6].

Важливим завданням, що стоїть перед власниками реєстраційного посвідчення (ВРП)/заявниками ЛЗ є здійснення оцінки ризиків, властивих ЛЗ, вивчення факторів ризику, що сприяють виникненню ризиків, а також – розроблення та впровадження ризик-пропорційних заходів із мінімізації ризиків та оцінка їх результативності.

Мета роботи полягала у теоретичному узагальненні даних фармаконагляду про ризики, що можуть виникати при застосуванні ЛЗ, та експериментальній оцінці факторів ризику та ризиків на прикладі аналізу ПР лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель, Тівортін виробництва української фармацевтичної компанії Товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «ЮРІЯ-ФАРМ».

Матеріали та методи дослідження

Бібліосемантичний метод застосовували для теоретичного обґрунтування ризиків виникнення ПР (класифікація, визначення основних факторів ризику) шляхом пошуку та ознайомлення з наявними сучасними даними, оприлюдненими у джерелах літератури та на електронних ресурсах.

Аналітичний метод використовували для аналізу карт-повідомлень (КП) (форма № 137/о, що затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 27 грудня 2006 року № 898, що діє у редакції наказу МОЗ України від 26 вересня 2016 року № 996) про випадки ПР, що виникли під час застосування Ксаврону, Нейроцитину, Тіворелю і Тівортіну та були отримані ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» у результаті здійснення фармаконагляду (ФН).

Усі використані у статті дані про випадки побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, розчин для ін'єкцій 1,5 мг/мл 20 мл, Нейроцитин®, розчин для інфузій 100 мл, Тіворель, розчин для інфузій 100 мл, Тівортін®, розчин для інфузій 42 мг/мл 100 мл ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не є конфіденційною інформацією, оскільки наведені в узагальненому вигляді, а також – були подані відповідно до вимог вітчизняного законодавства до Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України (далі – Центр) і також оприлюднені в узагальненому вигляді на сайті Центру

та не містять персоніфікованих даних пацієнтів, у яких сталися ці випадки, а також – репортерів, які надали ці повідомлення. У рамках виконання Україною зобов'язань дійсного члена Програми моніторингу лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ), інформація про всі випадки побічних реакцій лікарських засобів, що сталися в Україні, включаючи ті, аналіз яких подано і в цій статті, надається до бази даних ВООЗ і стає загальнодоступною у вигляді результатів різновекторного аналізу всім зацікавленим сторонам.

Метод експертних оцінок використовували для побудови адекватної моделі прогнозування підходів до оптимізації лікування і мінімізації ризиків у пацієнтів похилого та старечого віку.

Статистичний метод використовували для визначення кількісних показників та здійснення порівняння між досліджуваними групами.

Інформація про побічні реакції на лікарські засоби Ксаврон (едаравон, розчин для ін'єкцій), Нейроцитин (цитиколін натрію, розчин для інфузій), Тіворель (левокарнітин у комбінації з аргініну гідрохлоридом, розчин для інфузій), Тівортін (L-аргініну гідрохлорид, розчин для інфузій) виробництва фармацевтичної компанії ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» (Україна), що піддавалася аналізу, була отримана з карт-повідомлень (форма 137/о), що були отримані заявником ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» у результаті здійснення ФН.

Результати дослідження та обговорення

Відповідно до сучасної парадигми здійснення ФН, ризики, що супроводжують застосування ЛЗ, поділяють на дві групи – важливі та неважливі. Неважливі ризики взагалі або незначно впливають на користь від застосування ЛЗ. Важливими вважають ризики, що суттєво впливають на користь від застосування ліків, зменшуючи її [2].

Усі важливі ризики поділяють на три групи: ідентифіковані ризики (коли існують наукові докази причетності ЛЗ до виникнення ризику), потенційні ризики (коли існує гіпотеза/припущення причетності ЛЗ до виникнення ризику) та відсутня інформація (прогалини у знаннях, що стосуються ризиків) [3].

Слід зауважити, що ризиками вважають не лише ПР, що можуть виникнути під час застосування ЛЗ. До ризиків ЛЗ також належать й інші проблеми [4]. Сприяють виникненню ризиків ЛЗ так звані фактори ризику, до яких належать медичні помилки, лікопов'язані проблеми, застосування ЛЗ незважаючи на протипоказання, що зазначені в інструкції для медичного застосування ЛЗ, використання ліків не за показаннями (off label use), протиправне використання ЛЗ, передозування ЛЗ, передача інфекції через застосування ЛЗ, наслідки взаємодії ЛЗ між собою, з продуктами харчування, напоями, модифікація дії ЛЗ тощо.

Важливим завданням, що стоїть перед заявником/власником реєстраційного посвідчення є визначення ризиків та факторів ризику, що властиві ЛЗ, які представляються ним на фармацевтичному ринку країни [5, 6]. Ці знання необхідні для того, щоб у подальшому мати підстави для стратифікації ризиків на важливі та неважливі, а також – для розроблення ефективних та ризик-пропорційних заходів із мінімізації ризиків.

У результаті здійснення фармаконагляду підрозділом із ФН ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» було отримано 13 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Ксаврон, що мали 29

клінічних проявів, 46 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Нейроцитин, що мали 122 клінічні прояви, 45 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Тіворель, що мали 116 клінічних проявів та 412 повідомлень про випадки ПР ЛЗ Тівортін, що мали 1 067 клінічних проявів.

Згідно з класифікацією ABCD побічних реакцій лікарських засобів (Edwards та співавт., 2000) [7], що виникла з класифікації Rawlins M. D., Thompson J. W. (1977) [8] та була доповнена тими самими авторами у 1981 р. [9], а згодом розширена іншими експертами до ABCDEF [10], прояви ПР для усіх чотирьох ЛЗ були або типу А (дозозалежні), або типу В (реакції, що не залежать від дози). При застосуванні Ксаврону та Нейроцитину переважали ПР типу А (дозозалежні) у 1,6 раза та у 1,2 раза, відповідно, частіше, ніж ПР типу В. При застосуванні Тіворелю та Тівортину частіше спостерігали ПР типу В, що не залежать від дози та способу введення, в 1,5 та 1,6 раза частіше, відповідно, ніж ПР типу А.

Хоча прояви ПР ЛЗ відрізнялися, переважно при виникненні ПР типу А спостерігали: головний біль, підвищення артеріального тиску (АТ), тахікардію, нудоту, запаморочення. Клінічними проявами ПР типу В у переважній більшості були: гіпертермія, свербіж, висипання, озноб (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл найбільш частих проявів побічних реакцій* лікарських засобів
Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»**

Торгова назва ЛЗ	ПР типу А		ПР типу В	
	прояв ПР	%	прояв ПР	%
Ксаврон	Підвищення АТ	44,44	Гіпертермія	36,36
	Головний біль	27, 8	Висипи	27,27
	Нудота	16,67	Свербіж	9,09
	Блювання	5,56	Гіперемія	9,09
	Блідість шкіри	5,56	Озноб	9,09
Нейроцитин	Головний біль	16,42	Свербіж	21,82
	Запаморочення	16,42	Озноб	16,36
	Нудота	13,43	Гіпертермія	14,55
	Тахікардія	13,43	Висип	10,91
	Підвищення АТ	11,94	Блювання	7,46
Тіворель	Підвищення АТ	21,28	Гіпертермія	18, 84
	Головний біль	17,07	Гіперемія	14,49
	Нудота	17,02	Свербіж	10,14
	Тахікардія	8,51	Висип	8,70
	Запаморочення	8,51	Озноб	8,70
Тівортін	Головний біль	12,62	Гіпертермія	14,96
	Нудота	11,65	Свербіж	12,37
	Підвищення АТ	8,25	Висип	8,09
	Тахікардія	8,01	Озноб	4,89
	Біль у серці	5,34	Набряк локальний	3, 82

Примітка: * – $P = 0,001$.

Зважаючи на кількість пацієнтів, які при застосуванні ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін зазнали їхнього впливу, навіть ті прояви ПР, про які найчастіше надходили повідомлення (табл. 1), виникали з частотою – рідкісні (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виникнення проявів побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», про які найчастіше повідомляли

Торгова назва ЛЗ	ПР типу А			ПР типу В		
	прояв ПР	кількість проявів ПР	частота виникнення прояву ПР, %	прояв ПР	кількість проявів ПР	частота виникнення прояву ПР, %
Ксаврон	Підвищення АТ	8	0,009	Гіпертермія	4	0,005
	Головний біль	5	0,006	Висипи	3	0,004
	Нудота	3	0,004	Свербіж	1	0,002
	Блювання	1	0,002	Гіперемія	4	0,005
	Блідість шкіри	1	0,002	Озноб	1	0,002
Нейроцитин	Головний біль	11	0,006	Свербіж	12	0,007
	Запаморочення	11	0,006	Озноб	9	0,005
	Нудота	9	0,005	Гіпертермія	8	0,004
	Тахікардія	9	0,005	Висип	6	0,003
	Підвищення АТ	8	0,004	Гіперемія	2	0,001
Тіворель	Підвищення АТ	10	0,001	Гіпертермія	13	0,002
	Головний біль	8	0,001	Гіперемія	10	0,001
	Нудота	8	0,001	Свербіж	7	0,001
	Тахікардія	4	0,001	Висип	6	0,001
	Запаморочення	4	0,001	Озноб	6	0,001
Тівортін	Головний біль	52	0,001	Гіпертермія	98	0,002
	Нудота	48	0,001	Свербіж	79	0,002
	Підвищення АТ	34	0,001	Висип	53	0,001
	Тахікардія	29	0,001	Озноб	32	0,001
	Біль у серці	22	0,001	Набряк локальний	25	0,001

Тривалість проявів ПР оцінювалася в днях (від одного – мінімальна тривалість прояву(ів) ПР до семи – максимальна тривалість прояву(ів) ПР). У разі застосування всіх чотирьох ЛЗ у переважній більшості ПР найдовше тривали 1 день – у 38,68% випадків, рідше – 2 дні (29,84%), ще рідше – 3 та 4 дні (19,19% та 8,47%, відповідно). Дуже рідко прояви ПР тривали 5 та більше днів (рисунок).

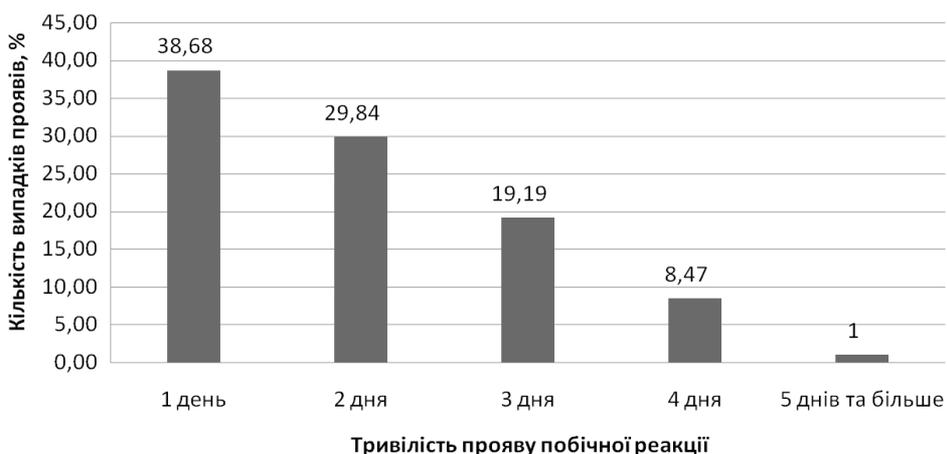


Рис. Тривалість проявів побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ ФАРМ»

При застосуванні усіх чотирьох ЛЗ із 516 випадків ПР ЛЗ 478 (92,64%) виникли у пацієнтів похилого віку. При застосуванні Тіворелю, Тівортіну, Ксаврону та Нейроцитину ПР виникали у дорослих пацієнтів у 24,44%, 5,58%, 7,69% та 2,17% випадків, відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл випадків побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ ФАРМ» залежно від віку*

Торгова назва ЛЗ	Вікова група		
	Дорослі пацієнти	Новонароджені пацієнти	Пацієнти похилого віку
Ксаврон	1 (7,69%)	0 (0,00%)	12 (92,31%)
Нейроцитин	1 (2,17%)	0 (0,00%)	45 (97,83%)
Тіворель	11 (24,44%)	1 (2,22%)	33 (73,33%)
Тівортін	23 (5,58%)	1 (0,24%)	388 (94,17%)
Усього	36 (6,98%)	2 (0,39%)	478 (92,64%)

Примітка: * – $P = 0,001$.

При застосуванні Нейроцитину, Тіворелю та Тівортіну здебільшого випадки ПР виникали у жінок, ніж у чоловіків (у 1,7, 3,1 та 2,1 рази більше, відповідно). При застосуванні Ксаврону ПР розподілилися з недостовірною перевагою у чоловіків (7 випадків) проти жінок (6 випадків) (табл. 4).

Таблиця 4

Розподіл випадків побічних реакцій лікарських засобів Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін ТОВ «ЮРІЯ ФАРМ» залежно від статі

Торгова назва ЛЗ	Стать	
	жіноча	чоловіча
Ксаврон	6 (46,15%)	7 (53,85%)
Нейроцитин	29 (63,04%)	17 (36,96%)
Тіворель	34 (75,56 %)	11 (24,44 %)
Тівортін	277 (67,23 %)	135 (32,77 %)
Усього	346 (67,05 %)	170 (32,95 %)

Ще одна класифікація ПР дає змогу поділити їх на передбачені і непередбачені [4, 11]. Критерієм віднесення ПР до передбаченої є наявність інформації про ПР в інструкції для медичного застосування (ІМЗ) чи короткій характеристиці (КХ) препарату. Стосовно ЛЗ Ксаврону, Нейроцитину, Тіворелю та Тівортину, то усі появи ПР препаратів були передбаченими, оскільки про ймовірність їх виникнення зазначено в ІМЗ цих ЛЗ.

Для усіх чотирьох ЛЗ переважна більшість випадків ПР були або несерйозними, або ступінь їх серйозності не було вказано.

Щодо ЛЗ Ксаврон, то усі повідомлення про несприятливі наслідки його застосування, що стали відомі ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», містили інформацію про несерйозні ПР.

При застосуванні Нейроцитину стало відомо про два випадки серйозних ПР типу В. Перший із них клінічно проявився анафілактоїдною реакцією та був оцінений як важлива з медичної точки зору інформація. Другий випадок мав клінічний прояв набряку Квінке, що супроводжувався відчуттям свербіжів шкіри рук та ніг і являв загрозу життю.

При застосуванні Тіворелю також була отримана інформація про два випадки серйозних ПР типу В. У першому випадку ПР проявилася відчуттям печіння шкіри, її почервонінням, а також – відчуттям жару в ділянці обличчя, губ, що стало причиною госпіталізації амбулаторного хворого. У другому випадку у пацієнта виник тремор усього тіла, озноб, що зумовило подовження термінів госпіталізації.

При застосуванні ЛЗ Тівортін стало відомо про 32 випадки серйозних ПР. У переважній більшості це були ПР типу В (27 випадків), що мали різні клінічні прояви – від відчуття свербіжів та почервоніння шкіри до суттєвого падіння АТ (80/40 мм рт. ст.), утруднення дихання, набряку Квінке, анафілактичних та анафілактоїдних реакцій. У трьох випадках повідомлялося про ПР типу А, що мали такі клінічні прояви: порушення серцевого ритму по типу фібриляції передсердь, підвищення АТ аж до 220/120 мм рт. ст., ціаноз обличчя, пальців кінцівок. П'ять випадків серйозних ПР були оцінені як важлива з медичної точки зору інформація. У 19 випадках серйозні ПР становили загрозу життю пацієнтів та у 7 випадках виникнення серйозних ПР стало причиною госпіталізації чи подовження термінів госпіталізації пацієнтів, а також – тривалої непрацездатності.

Зважаючи на представлені результати аналізу, передбаченість, частота виникнення та серйозність ПР не належать до факторів ризику виникнення ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін. Натомість можна припустити, що вік (похилий) та стать (жіноча) можуть бути факторами ризику виникнення ПР ЛЗ Ксаврон, Нейроцитин, Тіворель та Тівортін.

Незначна кількість виникнення ПР ЛЗ Ксаврону, Нейроцитину, Тіворелю та Тівортину за періоди їх використання свідчить про те, що розроблені та застосовані рутинні заходи з мінімізації ризиків виявилися достатніми та ефективними з огляду на управління переважною більшістю ПР/ризиків.

Висновки

1. За результатами виконаного аналізу встановлено, що ЛЗ Ксаврон, розчин для ін'єкцій, Нейроцитин[®], розчин для інфузій, Тіворель, розчин для інфузій, Тівортін[®], розчин для інфузій, доволі рідко спричинюють побічні реакції, що належать до типу А (дозозалежні) і типу В (не залежать від дози та способу введення) та є передбаченими. Це свідчить про відповідальне ставлення виробника до здійснення фармаконагляду у післяреєстраційному етапі життєвого циклу зазначених лікарських засобів.

2. До факторів ризику виникнення несприятливих наслідків застосування перелічених у пункті 1 ЛЗ належать вік пацієнтів та стать.

3. До груп ризику належать пацієнти похилого віку, пацієнти жіночої статі (ця теза незастосовна до Ксаврону через низьку репрезентативність вибірки).

4. Аналіз частоти побічних реакцій лікарських засобів залишається важливим аспектом здійснення фармаконагляду заявником (виробником) – власником реєстраційного посвідчення, є підґрунтям для вибору методів управління і заходів мінімізації ризиків, пов'язаних зі застосуванням препаратів.

Список використаної літератури

1. Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Geneva, 1998.

2. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format 31 October 2018. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev. 2 Human Medicines Evaluation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf

3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) 28 March 2017 EMA/838713/2011 Rev 2*. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf

4. Зіменковський А. Б., Городнича О. Ю., Ривак Т. Б. Менеджмент побічної дії ліків: навч. посіб. Дніпро: Серед. Т. К., 2024. 155 с. URL: <https://studfile.net/preview/21668430/>

5. Linden-Lahti C. et al. Applicability of drug-related problem (DRP) classification system for classifying severe medication errors. *BMC Health Services Res.* 2023. V. 23, N 1. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09763-3>

6. Кордеро Г., Борщевська М., Борщевський Г. Зв'язок фармаконагляду лікарських засобів з можливими ризиками на етапах їх життєвого циклу. *Фармацевтична галузь.* 2020. № 3 (80). URL: <https://promoboz.com/journal/2020/3-80-iyun/zv-yazok-farmakonaglyadu-likarskih-zasobiv-z-mozhlivimi-rizikami-na-etapah-yihnogo-zhittyevogo-tsiklu/>

7. Edwards I. R., Aronson J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000. V. 356, N 9237. 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)

8. Rawlins M. D., Thompson J. W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies D. M. (ed) *Textbook of adverse drug reactions.* Oxford University Press, Oxford. 1977. 10

9. Rawlins M. D. Clinical pharmacology: Adverse reactions to drugs. *British Med. J. (Clinical research ed.)* 1981. V 282, N 6268. P. 974–976.

10. Yartsev A. Classification of adverse drug reactions. URL: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/variability-drug-response/Chapter%20320/classification-adverse-drug-reactions>

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 квітня 2018 року № 620 «Про внесення змін до стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду»». URL: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ29066?an=6663&ed=2018_04_05

References

1. Report of CIOMS Working Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals., Geneva, (1998).
2. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format 31 October 2018. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2 Human Medicines Evaluation. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-format-risk-management-plan-rmp-eu-integrated-format-rev-201_en.pdf
3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2) 28 March 2017. EMA/838713/2011 Rev 2*. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
4. Zimenkovskiy, A. B., Horodnycha, O. Yu., & Ryvak, T. B. (2024) *Menedzhment pobichnoi dii likiv [Management of side effects of drugs]*: navch. posib. Dnipro: Sered. T. K. URL: <https://studfile.net/preview/21668430/> [In Ukrainian].
5. Linden-Lahti, C. & et al. (2023). Applicability of drug-related problem (DRP) classification system for classifying severe medication errors. *BMC Health Services Research*, 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09763-3>
6. Kordero, H., Borshchevska, M., & Borshchevskiy, H. (2020). Zviazok farmakonahliadu likarskykh zasobiv z mozhlyvymy ryzykamy na etapakh yikh zhyttievoho tsyklu [The connection of pharmacovigilance of medicines with possible risks at the stages of their life cycle]. *Farmatsevtychna haluz*, 3 (80) URL: <https://promoboz.com/journal/2020/3-80-iyun/zv-yazok-farmakonaglyadu-likarskih-zasobiv-z-mozhlyvimi-rizikami-na-etapah-yihnogo-zhittyevogo-tsiklu/> [In Ukrainian].
7. Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356, 9237, 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
8. Rawlins, M. D., & Thompson, J. W. (1977). Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies, D. M. (ed) *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford University Press, Oxford, 10.
9. Rawlins, M. D. (1981). Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *British Med. J. (Clinical research ed.)*, 282, 6268, 974.
10. Yartsev, A. (2015). Classification of adverse drug reactions. URL: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/variability-drug-response/Chapter%20320/classification-adverse-drug-reactions>
11. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 5 kvitnia 2018 roku № 620 «Pro vnesennia zmin do standartu «Nastanova. Likarski zasoby. Nalezni praktyky farmakonahliadu»» [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 5, 2018 No. 620 «On Amendments to the Standard “Guidelines. Medicinal Products. Good Pharmacovigilance Practices”»]. URL: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ29066?an=6663&ed=2018_04_05 [In Ukrainian].

Надійшла до редакції 10 січня 2025 р.

Прийнято до друку 12 лютого 2025 р.

Електронна адреса для листування з авторами: oleksandrdiachenko7@gmail.com
(Дяченко О. І.)