

За результатами участі співробітника департаменту післяреєстраційного нагляду Яйчені В. у навчальному семінарі «Нагляд і моніторинг субстандартних/підробних/фальсифікованих і контрафактних лікарських засобів (Substandard/Spurious/Falsely labelled/Falsified/Counterfeit (SSFFC))»

27-29 травня 2014 р. у м. Стамбул відбувся навчальний семінар «Нагляд і моніторинг субстандартних/підробних/фальсифікованих і контрафактних лікарських засобів (Substandard/Spurious/Falsely labelled/Falsified/Counterfeit (SSFFC))», організований Європейським регіональним бюро ВООЗ. У цьому тренінгу прийняли участь представники регуляторних та експертних агентств – спеціалісти з якості лікарських засобів та фармаконагляду з 20 країн Східної та Центральної Європи. Фасилітаторами тренінгу були Олександр Поліщук, представник Європейського регіонального бюро ВООЗ, Майкл Дітс (Michael Deats), керівник групи глобальної бази даних для виявлення та аналізу випадків SSFFC лікарських засобів (штаб-квартира ВООЗ, Женева), Пернетт Бурдільйон-Естів (Pernette Bourdillon-Esteve), системний аналітик групи глобальної бази даних для виявлення та аналізу випадків SSFFC лікарських засобів (штаб-квартира ВООЗ, Женева) та Ніал МакКарсі (Niall McCarthy), представник Ірландського регуляторного агентства.

Відкриваючи семінар, Олександр Поліщук наголосив, що право на доступні, безпечні, ефективні та якісні лікарські засоби – одне з основних прав людини. Для успішного лікування та профілактики захворювань, пацієнти повинні бути певні, що лікарські засоби, які вони застосовують, є достатньо безпечними, ефективними та якісними. Однак, це не завжди так, і нерідко призводить до трагічних наслідків.

Раніше вважалося, що проблема неякісних ліків стосується виключно країн з низьким та середнім рівнем доходів, однак на сьогодні – це загальносвітова проблема. Адже величезні прибутки, що приносить високий попит на лікарські засоби, є потужним стимулом для тих, хто займається виробництвом, дистрибуцією та постачанням SSFFC ліків. Проникненню на світові ринки SSFFC препаратів сприяло також стрімке зростання доступу до Інтернету. Крім надання доступу до ліків, Інтернет сприяє ще й практиці самодіагностики та самопризначень. Нерегульовані та неофіційні веб-сайти – ключове джерело SSFFC препаратів – проблема, яку неможливо ефективно врегулювати і вирішити кожній країні окремо.

Усвідомлюючи загрозу, яку несуть у собі SSFFC препарати, міжнародне співтовариство на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я (World Health Assembly) у 2012 році прийняло резолюцію 65.19 щодо впровадження державами-членами ВООЗ механізму боротьби з SSFFC. Таким механізмом ВООЗ бачить активне спостереження та моніторинг, які, як зазначив Майкл Дітс, є важливими кроками

у з'ясуванні масштабів і шкоди, заподіяної SSFFC ліками. Адже на основі зібраних фактичних даних можна приймати рішення.

З метою оптимізації виявлення, поліпшення якості та проведення аналізу даних випадків SSFFC лікарських засобів, ВООЗ у 2012 р. започаткувала глобальну систему нагляду та моніторингу за SSFFC та швидкого попередження про виявлені випадки SSFFC препаратів. Ця система має за мету забезпечення зацікавлених сторін міжнародним інструментом для співпраці над стратегіями радикального зниження SSFFC препаратів, виявлення проблем поставок лікарських засобів, оцінки заподіяної шкоди та сприяння більш ефективному обміну інформацією між країнами для захисту пацієнтів і споживачів. Того ж року розпочалося пілотне дослідження створеної бази даних, яка на сьогодні налічує понад 300 повідомлень про виявлені випадки SSFFC препаратів.

Основною метою цього тренінгу було ознайомлення його учасників з можливостями цієї міжнародної системи збору інформації, визначення контактних осіб у європейському регіоні для репортування про підозрювані чи підтверджені випадки SSFFC лікарських засобів. На тренінгу відбулося навчання користуванню даною системою на основі 4 реальних випадків шляхом заповнення і надсилання форм повідомлення про випадки SSFFC препаратів до бази даних ВООЗ.

Повідомлення, що надходять у цю глобальну базу, аналізуються експертами ВООЗ, які проводять оцінку ризику підозрюваних SSFFC препаратів, вплив на охорону здоров'я, визначають шляхи поставки та, за необхідності, розсилають і оприлюднюють попередження про небезпеку. Згідно політики конфіденційності, ВООЗ не може оприлюднити будь-яку інформацію про підозрюваний випадок SSFFC, не отримавши на це згоди від першоджерела інформації.

Чому саме необхідна міжнародна координація та оприлюднення інформації про небезпеку у випадку виявлення SSFFC, Майкл Дітс продемонстрував на прикладі протикашльового засобу декстрометорфан. Так у січні 2013 р. ВООЗ оприлюднило попередження про небезпеку після отримання інформації про близько 50 летальних випадків у Пакистані серед осіб, які зловживали декстрометорфан вмісним сиропом протягом багатьох років без будь-яких непередбачених побічних реакцій. Подальше розслідування цих випадків показало, що місцевий виробник протикашльового сиропу закуповував субстанцію в Індії. Після проведення її повного лабораторного аналізу виявилось, що декстрометорфан був контамінований з левометорфаном – оптичним ізомером декстрометорфану, що є потенційним опіїдним анальгетиком. Вміст левометорфану коливався в межах від 9,5% до 22,6%. В результаті цього інциденту Індійське регуляторне медичне агентство заборонило виробництво, поставку, продаж та використання субстанції декстрометорфану цього виробника.

Проте у вересні цього ж року ВООЗ отримало 11 повідомлень про побічні реакції у дітей у Парагваї, у розвитку яких підозрювався протикашльовий сироп з діючою речовиною декстрометорфан місцевого виробництва. Ці побічні реакції

були серйозними, а клінічні прояви включали зміни свідомості, ціаноз, респіраторний дистрес та судоми. Кількість таких випадків зростала, сягнувши 44 повідомлень, один з яких завершився летально. Міністерство охорони здоров'я Парагваю виявило, що джерело виготовлення субстанції декстрометорфану було теж саме, що і у випадку Пакистану. Парагвайський виробник закупив його ще у 2012 році.

Після проведеного ретельного аналізу виявилось, що ця контамінована субстанція декстрометорфану крім Пакистану та Парагваю була поставлена ще у Великобританію, Колумбію, Перу, Єгипет та Сирію. Однак готові лікарські засоби ще не встигли вийти на ринки цих країн. Таким чином, завдяки міжнародній співпраці вдалося попередити завдання шкоди для здоров'я населення перелічених вище країн.

У ході цього навчального семінару доповідачі не однократно наголошували на тому, що успіх боротьби з SSFFC препаратами залежить від постійної ефективної співпраці усіх зацікавлених сторін, як на державному, так і на міжнародному рівнях. Свою роль у процесі нагляду та моніторингу SSFFC препаратів ВООЗ вбачає у виявленні схожих випадків у різних країнах світу, експлуатаційній підтримці бази даних, технічній підтримці, координації дій, нарощувані потенціалу та оприлюдненні попередження про небезпеку.

Щодо ефективних джерел виявлення фальсифікованої та контрафактної продукції, то крім систем контролю якості лікарських засобів, такими, на думку експертів ВООЗ, є системи фармаконагляду. Саме тому на цей семінар були запрошені не тільки фахівці, які займаються контролем якості лікарських засобів, а й експерти з фармаконагляду. Адже поняття «фармаконагляд» включає у себе виявлення, оцінку, розуміння та запобігання виникненню не тільки побічних реакцій, а й будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами, включно з випадками відсутності терапевтичної ефективності та скаргами на погану якість ліків. Отримана інформація про серію випадків відсутності терапевтичної ефективності може слугувати підставою для проведення контролю якості підозрюваного лікарського засобу, повідомлення про них до бази даних ВООЗ та прийняття регуляторних рішень на рівні країни.

На сьогодні у базі даних випадків побічних реакцій ВООЗ Vigiflow міститься інформація понад 400 тис. випадків відсутності терапевтичної ефективності ліків. Тому спеціалісти ВООЗ розробляють алгоритм для виявлення серед загалу повідомлень про відсутність ефективності, кластерних випадків, їх розподіл за географічною складовою та періодом виявлення.

Що стосується реальних прикладів із практики, на основі яких учасники навчального семінару вчилися інформувати ВООЗ про випадки SSFFC препаратів, то одному з них, ключову роль у розслідуванні якого зіграли саме експерти ВООЗ, присвятив окрему презентацію Майкл Дітс. Мова йшла про Пакистан, де в результаті прийому контамінованих кардіологічних препаратів померло 213 людей, а у ще близько 1000 значно погіршилося здоров'я.

На початку грудня 2011 р. в лікарні міста Лахор почали поступати пацієнти з кровотечею з рота і шлунково-кишкового тракту, потемнінням шкіри, вкрай низькими рівнями лейкоцитів і тромбоцитів та дисплазією кісткового мозку. Спочатку лікарі підозрювали, що мають справу з новим спалахом лихоманки денге і призначали відповідне лікування, що включало стероїди, фолієву кислоту та вітамін В12. Однак позитивної відповіді на терапію не відмічалось. До того ж у таку пору року відсутні личинки комарів, які є носіями лихоманки денге. До середини січня від цієї загадкової хвороби померли 25 осіб, а сотні інших пацієнтів переповнювали відділення невідкладної медичної допомоги у лікарнях міста.

Згодом група лікарів встановила, що всі ці пацієнти застосовували серцево-судинні препарати, вироблені в країні, що розповсюджувалися безкоштовно Кардіологічним інститутом Пенджабу в Лахорі. Підозрюючи передозування чи контамінацію ліків, Міністр охорони здоров'я Пенджабу відразу ж відкликав п'ять підозрюваних препаратів (аспірин, атенолол, амлодипін, ізосорбід-5-мононітрат, симвастатин), що були поширені серед близько 46 000 пацієнтів. Попередній аналіз на якість цих лікарських засобів, проведений в Пакистані, виявив, що вміст діючих речовин знаходився в межах норми. Зразки цих ліків були направлені в лабораторії інших країн.

Активне обговорення цієї ситуації в місцевих ЗМІ привело до паніки, і багато людей припинили приймати будь-які ліки взагалі. Уряд Пенджабу був змушений терміново звернутися з проханням про допомогу до експертів ВООЗ. А вже 31 січня Агентство з регулювання лікарських засобів і виробів медичного призначення Великобританії повідомило про виявлення контамінації. У одній із серій серцево-судинного препарату Ізотаб (ізосорбід-5-мононітрат) було виявлено високий вміст антималярійного засобу піриметаміну. Цей препарат був виготовлений відомою в Пакистані фармацевтичною компанією-виробником серцево-судинних та антималярійних лікарських засобів, що експортувала свою продукцію у 20 країн світу.

В результаті розслідування ВООЗ було встановлено виробничу помилку, в результаті якої вміст 25-кілограмової ємності з піриметаміном було випадково змішаний з однією із партій кардіологічного препарату. Піриметамін з 14-кратним перевищенням терапевтичної дози викликав важку недостатність фолатів, що призводило до руйнування тромбоцитів у кістковому мозку і важких внутрішніх кровотеч. На щастя, високі дози кальцію фолінату можуть сприяти нейтралізації токсичних ефектів передозування піриметаміну, а тому лікарні змогли негайно приступити до лікування пацієнтів. Саме ця партія Ізотабу не була заявлена у документації на поставку та не була проаналізована на вміст. Виробник спробував прикрити свою помилку перебивши номер серії, однак був викритий, і проти відповідальних осіб було порушене кримінальне провадження.

В ході семінару значну увагу доповідачі приділяли такому важливому питанню як комунікація ризику. Оскільки будь-який важливий ризик зазвичай

набуває широкого розголосу у засобах масової інформації, існує висока ймовірність подачі незбалансованої, неточної та навіть неправдивої інформації. Тому послідовне висвітлення узгодженої інформації є життєво важливим компонентом системи моніторингу. При цьому інформаційне повідомлення для усіх зацікавлених сторін повинно мати на меті своєчасне надання точної чіткої інформації про ризик, містити рекомендації як діяти, та бути викладеною у спокійному впевненому тоні, щоб не сіяти паніку.

Експерти ВООЗ з комунікації рекомендують у таких випадках визначити одного спеціаліста, який буде висвітлювати питання чітко дотримуючись положень простого, попередньо узгодженого месиджу. Цей фахівець має проводити регулярні прес-конференції та спілкуватися з пресою. Наскільки регулярними повинні бути такі прес-конференції, буде залежати від тяжкості інциденту. Повідомлення повинні бути направлені на специфічні вразливі групи пацієнтів та громад. При цьому запорукою успіху буде відвертість, відкритість та чесність.

Таким чином, створена ВООЗ глобальна база даних для виявлення та аналізу випадків SSFFC лікарських засобів та інформування усіх зацікавлених сторін про ризики, які вони несуть, є ефективним засобом боротьби з SSFFC препаратами на міжнародному рівні. Інформаційним наповненням цієї бази даних та наданням допомоги у розробці стратегій мінімізації ризику від таких препаратів у майбутньому повинні займатися національні регуляторні органи у сфері обігу лікарських засобів держав-членів ВООЗ, оскільки саме вони відіграють найважливішу роль в захисті пацієнтів та споживачів від SSFFC лікарських засобів та виробів медичного призначення.