

О.П. Вікторов, професор, В.І. Мальцев, професор,
Ж.А. Хоменко, І.О. Логвіна, О.В. Кашуба

ПРИНЦИПОВІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ СПІВВІДНОШЕННЯ КОРИСТІ/РИЗИК ПРИ ВИБОРІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Державний фармакологічний центр МОЗ України
Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеско АМН України

Відповідно вимог ВООЗ до сучасних лікарських засобів (ЛЗ) ефективність, безпека, доступність та прийнятливості для пацієнта є найважливішими критеріями, які дозволяють оцінити співвідношення користі/ризик, раціональність застосування фармакотерапії згідно вимогам сучасної доказової медицини* [2, 9, 10, 12]. У зв'язку з цим завданнями лікаря для попередження побічної дії (ПД) ЛЗ у першу чергу необхідно:

- передбачити можливий розвиток ПД ЛЗ;
- своєчасно звернути увагу на початок клінічних проявів, відрізнити їх від симптомів захворювання;
- намагатися попередити подальший розвиток ПД ЛЗ та її перехід в серйозну клінічну форму;
- не допустити появи нового ятрогенного захворювання;
- виключити можливість одночасного застосування токсигенних речовин з однаковою фармакодинамічною та фармакокінетичною спрямованістю;
- при необхідності відмовитися від застосування конкретного ЛЗ.

Для остаточного визначення причинно-наслідкового зв'язку між клінічним проявом ПД, інформація про яку подається до відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України, та клініко-фармакологічної характеристикою підозрюваного ЛЗ лікар оцінює користь та ризик ЛЗ, який включається до індивідуальної фармакотерапії хворого.

Нижче наводяться принципові критерії оцінки, які прийняті відповідними рішеннями ЄС.

1. Оцінка користі ЛЗ.

Якщо ідентифікована нова ПД ЛЗ або відбулась зміна небезпеки, яка пов'язана із застосуванням ЛЗ, необхідно провести повторну оцінку користі від застосування ЛЗ, використовуючи всю наявну інформацію про негативні властивості ЛЗ.

Користь від застосування ЛЗ може бути визначена за ступенем зниження важкості перебігу захворювання і складається з трьох параметрів:

- 1) ступень забезпечення вилікування (видужання), зниження важкості перебігу захворювання або зменшення вираженості симптомів захворювання при застосуванні препарату у хворого;
- 2) інтенсивність реакції організму хворого на ЛЗ;
- 3) тривалість реакції організму хворого на ЛЗ.

Також аналізується вся наявна інформація про зловживання ЛЗ, а також здійснення режиму лікування в клінічній практиці, що може мати вплив на оцінку користі при медичному застосуванні препарату.

Необхідно прийняти до уваги і якість різних типів даних, які підтверджують користь при застосуванні ЛЗ. Ефективність та користь при медичному застосуванні ЛЗ слід, при можливості, визначати в кількісних одиницях за допомогою метода, який забезпечує їх сумісність з вираженістю ризиків.

2. Оцінка ризику ЛЗ

Оцінка ризику включає поетапний процес, який вимагає ідентифікації, підтвердження, характе-

ристики (включно ідентифікацію визначаючих факторів ризику) та визначення кількості небезпечних факторів у відношенні безпеки застосування препарату в групі населення, в якій застосовується ЛЗ.

Так, принципово до групи ризику хворих щодо розвитку ПД ЛЗ відносяться [6]:

- діти раннього віку (особливо недоношені та новонароджені), особи похилого та старечого віку (паспортний вік не завжди відповідає біологічному), вагітні;
- хворі з ураженням органів біотрансформації та екскреції лікарських речовин або їх активних метаболітів;
- хворі з обтяженим анамнезом (алергологічним, тощо);
- хворі, які тривалий період отримують фармакотерапію;
- хворі, які отримують одночасно більше 4 ЛЗ (розвиток фармакодинамічних та фармакокінетичних процесів стає непередбаченим);
- хворі, які отримують ЛЗ, що викликають однакові ПД.

Істотно, що кожна фармакологічна група ЛЗ має особливості як клініко-фармакологічних параметрів, так і факторів ризику.

Наприклад, факторами ризику розвитку ПД при застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) є [11, 12]:

1. Доведені фактори ризику:

- вік хворих (старше 65 років);
- наявність патології з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в анамнезі (пептична виразка шлунка та 12-палої кишки, шлунково-кишкові кровотечі);
- прийом НПЗЛЗ у високих дозах або одночасне застосування декількох НПЗЛЗ;
- одночасне застосування глюкокортикоїдних ЛЗ;
- тривале (довше 3-х міс) застосування НПЗЛЗ;
- комплексна терапія із застосуванням антикоагулянтів та антиагрегантів.

2. Вірогідні фактори ризику:

- наявність ревматоїдного артрити;
- жіноча стать;
- тютюнопаління;
- зловживання/вживання алкоголю;
- інфікування *Helicobacter pylori*.

* — Доказова медицина — це доброякісне, точне та осмислене використання найкращих результатів клінічних досліджень для вибору лікування конкретного хворого.

3. Оцінка користі та ризику

При вирішенні питань, пов'язаних з оцінкою співвідношення користь/ризик при призначенні, наприклад, НПЗЛЗ з позиції доказової медицини лікарю необхідно керуватися наступними положеннями [9]:

- якщо передусім очікуваний позитивний фармакотерапевтичний ефект пов'язується з анальгетичною дією НПЗЛЗ, лікар має розглянути можливість призначення альтернативних анальгетиків (парацетамол, кодеїн*, трамадол, препарати місцевого застосування);
- слід звернути особливу увагу на вірогідність ускладнень з боку ШКТ;
- необхідно виявити інші фактори ризику та можливість взаємодії ліків;
- при наявності суттєвого ризику виникнення ускладнень з боку ШКТ слід призначити селективні чи специфічні інгібітори ЦОГ-2 або ЛЗ для профілактики зазначених ускладнень;
- в кожному конкретному випадку необхідно підбирати препарат з оптимальною ефективністю та тривалістю дії;
- ЛЗ з тривалою дією найбільш показані при гострому запаленні та больовому синдромі, однак для тривалої фармакотерапії найбільш підходять препарати з короткою дією, які дозволяють більш точно підбирати дозу;
- слід обов'язково упевнитись, що хворий інформований про ПД ЛЗ, який йому призначений та їх можливий наслідок.

При вирішенні питання щодо вибору НПЗЛЗ лікарю слід розглянути можливість лікування болу препаратами інших класів. Так, НПЗЛЗ, як правило, — препарати вибору при запаленні ревматичного генезу, травматичному або гострому болю у спині; однак, наприклад, при остеоартрозі парацетамол або анальгетики із групи опіатів (наприклад, трамадол) можуть бути більш ефективними та безпечними. При хронічному болю у спині доцільність призначення НПЗЛЗ сумнівна.

Підвищення дози будь-якого НПЗЛЗ підвищує ризик розвитку ПД. Різниця ефективності та часто-

ти ПД ЛЗ частково пов'язана з тим, що деякі з них звичайно призначають в більш низьких дозах, ніж інші. НПЗЛЗ, які призначають в ін'єкціях або супозиторіях не скільки не безпечніші, ніж ЛЗ, які приймають перорально. При місцевому застосуванні НПЗЛЗ рідко призводять до системної ПД, за виключенням бронхоспазму.

Відомий неоднаковий ризик розвитку важких за перебігом ПД на фоні прийому різних НПЗЛЗ. Із традиційних НПЗЛЗ відносно безпечні по відношенню до ШКТ ібупрофен, а також диклофенак. Однак, низький ризик утворення виразок при прийомі ібупрофена, можливо, пов'язаний із застосуванням низької дози препарату. Доведено, що піроксикам більш безпечний. За впливом на нирки та артеріальний тиск відносно безпечний суліндак. Диклофенак порушує функції печінки частіше за інші НПЗЛЗ.

Селективні та специфічні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, набуметон, німесулід) здатні реалізувати свою дію в залежності від дози, а переваги цих ЛЗ підтверджують фармакоепідеміологічні дослідження. Вважається, що безпечність цих ЛЗ по відношенню до ШКТ вища, ніж традиційних НПЗЛЗ.

В тих випадках, коли це можливо, як користь, так і ризик слід визначати конкретними числами та порівнювати з альтернативними методами лікування. Ступінь ризику, який можна вважати прийнятливим, залежить від серйозності та важкості перебігу захворювання.

Наприклад:

- при лікуванні захворювань, які характеризуються високою смертністю, може бути припущений високий ризик серйозних побічних реакцій, якщо встановлено, що користь, яка пов'язана з лікуванням, перевищує ризик від застосування даного ЛЗ;
- для ЛЗ, які використовуються при хронічних захворюваннях або для профілактики захворювань, пов'язаних з втратою працездатності, певний рівень ризику при їх застосуванні може бути припустимим, якщо спос-

терігається значне покращення прогнозу або якості життя;

- у випадках, коли основна користь від застосування ЛЗ проявляється в зменшенні виразності симптомів при небезпечних захворюваннях у пацієнтів без інших патологій або коли пацієнтам проводять лікування не тільки для їх власної користі, але і для користі суспільства (вакцинація), стандарти якості мають бути дуже високими.

Суттєву роль при цьому відіграє клінічний та лабораторний моніторинг ПД. Так, наприклад, клінічний та лабораторний моніторинг ПД НПЗЛЗ включає [7]:

1. *Базове дослідження* — загальний аналіз крові, креатинін, активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази.
- При наявності факторів ризику — обстеження на наявність інфекції *H. pylori*, гастроскопія;
2. *Клінічне обстеження* — "чорні" випорожнення, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, набряки, утруднене дихання;
3. *Лабораторне спостереження* — загальний аналіз крові один раз на рік; печінкові тести, креатинін крові (за необхідністю**).

4. Покращення характеристик спів-відношення користь/ризик

Провідна роль в оптимізації показників співвідношення користь/ризик, згідно міжнародних угод (країни ЄС), належить виробнику: "власник реєстраційного посвідчення або його чинний представник зобов'язані намагатися досягти як можна більш високого співвідношення користь/ризик для окремого ЛЗ та гарантувати, що шкідливі наслідки при медичному застосуванні ЛЗ не перевищують користі від його призначення в групі населення, яка використовує цей ЛЗ. Профіль користь/ризик при застосуванні ЛЗ не може розглядатися ізольовано, його необхідно порівнювати з аналогічними характеристиками при інших методах лікування того ж самого захворювання".

Разом з тим, лікар є головною діючою особою у визначенні та зас-

* — в Україні даний ЛЗ з цією метою практично не використовується

** — при лікуванні диклофенаком аспартатамінотрансферазу та аланінамінотрансферазу необхідно визначити через вісім тижнів після початку лікування. При одночасному призначенні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту креатинін у сироватці крові необхідно визначати кожні три тижні.

тосуванні відповідних методів лікування, а також відповідальності за їх наслідок. На цій підставі, згідно регламентуючих документів ЄС, як на етапах клінічних випробувань, так і при медичному застосуванні, співвідношення користь/ризик може бути покращено за рахунок підвищення користі або зниження ризику шляхом зведення до мінімуму факторів ризику, зниження дози, проведення випробувань до початку лікування з метою ідентифікації пацієнтів, яких можна віднести до групи ризику, або контролю під час лікування для більш раннього виявлення небезпечних факторів, які є зворотними.

Пропонуючи заходи щодо покращення характеристик співвідношення користь/ризик при застосуванні ЛЗ (наприклад, обмежуючи застосування ЛЗ тільки у групі пацієнтів, в якій найбільша вірогідність користі від застосування ЛЗ або для якої не існує альтернативного методу лікування) необхідно приймати до уваги при здійсненні цих заходів за звичайних умов застосування.

Оцінка співвідношення користь/ризик крім суттєвого значення для раціональної фармакотерапії у конкретного хворого, як вимагає сучасна доказова медицина, впливає на ефективну взаємодію при здійсненні контролю за ефективністю та безпекою ЛЗ, дозволеного до медичного застосування, між виробником, лікарем та регуляторними органами. На підставі інформації, яка подається лікарями, та висновками на їх основі власник реєстраційного посвідчення або його чинний представник мають

добровільно або за вказівкою компетентних регулюючих органів здійснити відповідно до законодавства наступні заходи:

- внести відповідні зміни в реєстраційне посвідчення та інформацію до медичного застосування щодо показань, рекомендацій відносно дозового режиму, протипоказань, попереджень або побічних явищ і їх наслідок;
- внести зміни в інструкцію для медичного застосування ЛЗ та листок-вкладиш для пацієнта, які відповідають умовам дозволу на видання реєстраційного посвідчення;
- внести зміни в рекламні матеріали;
- безпосередньо надати медичним працівникам важливу інформацію щодо безпеки (наприклад, шляхом направлення інформаційних листів та/або публікацій в бюлетенях).

Для того, щоб прийти до об'єктивного висновку при визначенні реальної небезпеки підозрюваного ЛЗ лікар має встановити причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами ПД та клініко-фармакологічною характеристикою ЛЗ (табл. 1) [5].

При вирішенні питання про наявність причинно-наслідкового зв'язку кожний лікар має виходити з наступних положень [6]:

1. Будь-який ЛЗ може викликати ПД;
2. ПД ЛЗ різноманітні, можуть бути специфічними або повторювати клінічні прояви захворювання;
3. Хворі (в педіатрії — батьки або опікуни, в психіатрії — опікуни) мають бути 100% інформовані

про можливу ПД ЛЗ, особливо при тривалій фармакотерапії ЛЗ, які здатні пошкоджувати тканини, клітини, органи;

4. Лікар зобов'язаний реєструвати кожний випадок ПД ЛЗ;
5. Існування обставин, за яких хворий може бути віднесений до певної групи ризику.

Наприклад, взаємодія ЛЗ. В Україні, за даними спонтанних повідомлень, отриманими ДФЦ МОЗ України тільки за період 2003р., ПД спостерігається при застосуванні до 3 ЛЗ — 19%, 5 і більше — 32,5%. В окремих повідомленнях міститься інформація про одночасне призначення хворим 15 і, навіть, 21 та більше ЛЗ. При цьому доведення причинно-наслідкового зв'язку між проявом ПД ЛЗ та конкретними ЛЗ дуже важко або, іноді, навіть неможливо. Наші знання вже дозволяють диференціювати фармакодинамічні, фармакокінетичні та фізико-хімічні (фармацевтичні) механізми взаємодії, але можливий вплив та участь в цьому процесі величезної кількості інших факторів як з боку організму хворого, клініко-фармакологічних і фармацевтичних параметрів ЛЗ, а також довкілля, з яким пов'язана наша життєдіяльність як біологічного суб'єкту, так і частини соціуму додає поки більше перепон та проблем на шляху до вирішення цих питань.

Прикладом, який ілюструє проведення аналізу наявності причинно-наслідкового зв'язку при взаємодії декількох ЛЗ можуть слугувати дані одного із спонтанних повідомлень, яке надійшло до відділу фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України[8]:

Таблиця 1

Причинно-наслідковий зв'язок як основа об'єктивної оцінки підозрюваної ПД/ПР ЛЗ

Критерії	Коментар
Послідовність в часі	Причина попереджує ефект
Сила зв'язку	Великий відносний ризик
Залежність ефекту від дози	При підсиленні впливу захворюваність підвищується
Зворотність	При послабленні впливу захворюваність знижується
Стійкість	Ефект спостерігається різними дослідниками незалежно від місця, умов та часу
Біологічна правдоподібність	Ефект узгоджується з сучасними науковими уявленнями
Специфічність	Одна причина призводить до одного ефекту
Аналогія	Причинно-наслідковий зв'язок вже встановлений для подібного впливу (ЛЗ) або захворювання

Хвора N, 38 років, з загостренням дискогенного (клінічно-грижа Mxg L₅ — S₁) крижового лівостороннього ішіорадикулонеуриту зі стійким вираженням больовим синдромом*, якій в комплексній фармакотерапії амбулаторно були введені Корглікон з Еуфіліном та Анальгіном (внутрішньовенно на ізотонічному розчині хлориду натрію); Моваліс (внутрішньом'язово), попередньо була зроблена внутрішньошкірна проба на Лідокаїн, яка дала негативний результат. До звернення в лікувальну установу пацієнтка (з її слів) протягом двох тижнів перорально приймала диклофенак натрію різних виробників (переважно "Вольтарен"). З анамнезу відомо, що в 1996 р. у неї виникла реакція по типу кропивниці на парантеральне введення кофеїну, а також при призначенні антибіотиків (яких — не відомо). При введенні зазначених вище ліків у хворю з'явилися скарги на загальну слабкість, головний біль, відчуття нестачі кисню. Стан пацієнтки погіршувався, прогресуючи збільшувалось падіння АТ, заходи інтенсивної терапії та реанімації, на жаль не давали ефекту, АТ не визначався. Хвора вмерла за годину після початку розвитку зазначеної вище клінічної картини.

При аналізі фармакотерапії, яка

була проведена хворій, з урахуванням попереднього самолікування та алергічного анамнезу, виникає питання: чи могли застосовані ЛЗ бути фактором або причиною виникнення цього фатального випадку?

З анамнезу відома алергічна реакція (зафіксована в амбулаторній карті) на введення кофеїну. Внутрішньовенне призначення еуфіліну-ксантинового похідного за хімічною структурою близькою в антигенному відношенні до кофеїну могло стати, вирогідно, тригерним механізмом для виникнення розвитку алергічної реакції. Тепер розглянемо лише ту відому частину наслідків взаємодій застосованих ЛЗ, яка додатково могла вплинути на перебіг зазначеного ускладнення (табл. 2).

Згідно опису, який міститься в карті спонтанного повідомлення, далі спостерігався такий ланцюг суб'єктивних скарг та об'єктивних симптомів (синдромів): скарги на загальну слабкість, головний біль, відчуття нестачі кисню, бронхоспазм, початок зниження скорочувальної активності міокарду, падіння АТ.

Як свідчать наведені данні, майже всі застосовані в цьому випадку ЛЗ сприяли збільшенню ризику проявлення токсичної дії серцевих глікозидів (за рахунок різних ме-

ханізмів) — опосередковано у зв'язку з вивільненням Ca²⁺, підвищенням чутливості міокарду до катехоламінів (при введенні серцевих глікозидів, ксантинів та ін. ЛЗ) та імунологічних ускладнень в анамнезі алергії до ксантинів. Одночасне внутрішньовенне введення корглікону, еуфіліну, анальгіну прискорювало формування патогенетичних ланцюжків, які прискорили розвиток серйозної побічної дії з фатальним наслідком.

На підставі викладеного вище, мабуть слід рекомендувати лікарям при наявності в анамнезі алергічної реакції на введення ксантинів для уникання можливої перехресної алергії утримуватись від призначення інших представників цієї групи ЛЗ, а також запобігати одночасному введенню серцевих глікозидів, нестероїдних протизапальних ЛЗ, не проводити гострих фармакологічних тестів з внутрішкірним введенням ЛЗ, зокрема лідокаїну.

Найбільш поширеною системою оцінки об'єктивності ПД ЛЗ є шкала Наренжо, яка була розроблена в 70-х роках ХХ сторіччя [1, 4]. Вона дозволяє з метою встановлення причинно-наслідкового зв'язку диференціювати ступінь достовірності за такими критеріями: встановлено, вирогідно,

Таблиця 2

Вирогідні негативні наслідки одночасного застосування ЛЗ (за даними карти-повідомлення) у хворю N

Призначені ЛЗ	Взаємодіючі ЛЗ (недоцільна комбінація)	Наслідки взаємодії
Корглікон	Нестероїдні протизапальні ЛЗ (Моваліс, Анальгін, Диклофенак натрію)	Витісняють серцеві глікозиди з комплексів з білками крові та збільшують вирогідність інтоксикації останніми.
	Антиаритмічні ЛЗ (Лідокаїн)	Підвищення ризику розвитку порушень ритму серця.
Еуфілін (амінофілін)	Серцеві глікозиди	Ризик розвитку інтоксикації серцевими глікозидами (вивільнення іонізованого Ca ²⁺ з мікросомального ретикулу міокардіоцитів, підвищення чутливості серцевого м'язу до катехоламінів).
Лідокаїн	Нестероїдні протизапальні ЛЗ ЛЗ, які здатні збільшувати утворення іонізованого кальцію в тканинах (серцеві глікозиди, ксантини та ін.)	Збільшується тривалість дії Лідокаїну (депресія мікросомальних оксигеназ у печінці). Частково блокують мембранні ефекти Лідокаїну
Анальгін, Мелоксикам	Серцеві глікозиди	Збільшення токсичності серцевих глікозидів в зв'язку з впливом на їх елімінацію

* — діагноз приводиться в оригіналі відповідно до тексту в карті спонтанного повідомлення (форма 137/о)

можливо, сумнівно. Принципове закінчення проводиться на підставі аналізу 10 головних позицій:

1) Чи були в минулому достовірні повідомлення про дану ПД?

Так — 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

2) ПД виникла після введення ЛЗ, що підозрюється?

Так — 2.

Ні — 1.

Не знаю — нуль.

3) Чи покращився стан хворого після припинення введення ЛЗ або після введення його специфічного антагоніста?

Так — 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

4) Чи поновились ПД після повторного введення ЛЗ?

Так — 2.

Ні — мінус 1.

Не знаю — нуль.

5) Чи є ще причини (крім ЛЗ), які могли б викликати ПД?

Так — мінус 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

6) Чи поновились ПД при використанні плацебо?

Так — мінус 1.

Ні — 1.

Не знаю — нуль.

7) Чи був ЛЗ (або його активні метаболіти) визначені в крові (або в інших рідинах) в концентраціях відомих як токсичні?

Так — 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

8) Чи була ПД більше важкою після збільшення дози чи менше важкою після її зменшення?

Так — 1.

Ні — мінус 1.

Не знаю — нуль.

9) Чи відмічав хворий аналогічну ПД на той же самий ЛЗ або подібний при будь-якому його застосуванні в минулому?

Так — 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

10) Чи була ПД підтверджена об'єктивно?

Так — 1.

Ні — нуль.

Не знаю — нуль.

При загальній сумі балів <9> можна говорити про визначений зв'язок, <5-8> — ймовірний, <1-4> — можливий, <0> — сумнівний.

Слід підкреслити, що наведені дані далеко не висчерпують ту багатогранну інтелектуальну працю, яку має виконати лікар для вирішення питання "хто винний" у виникненні ПД: організм хворого чи ЛЗ з його різнобічними властивостями, фактори довірили чи, взагалі, мова йде не про ефекти, пов'язані з ПД ЛЗ. Разом з тим, існування певного алгоритму для прийняття рішень щодо підозрюваної ПД ЛЗ може суттєво допомогти лікарю вірно оцінити ситуацію, а головне — своєчасно вжити відповідні лікувально-профілактичні заходи, навіть коли ПД маніфестує повною клінічною картиною, особливо, якщо остання відноситься до очікуваної, тобто передбаченої інструкцією для медичного застосування, листком-вкладишем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А.В. Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарство/побочная реакция). Материалы семинара "Контроль безопасности лекарств" VI Всемирного национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1998. — С.45-55.
2. Вікторов О.П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків// Фарм. журн. — 1995. — №6. — С. 6-12.
3. Лепахин В.К., Астахова А.Л. Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество. Материалы семинара "Контроль безопасности лекарств" VI Всемирного национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1998. — С.2 — 15.
4. Чельцов В.В. Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. — Там же. — С.21-24.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
6. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. — С-Пб.: Фолиант, 1998. — 496 с.
7. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы — 2 в начале XXI века// Российский медицинский журнал. — 2003. — т.11, №7. — С. 19-31.
8. Вікторов О.П., Шараєва М.Л. Побічна дія при взаємодії ліків: аналізуємо наслідки//Новости медицины и фармации. — 2003. — №10(138). — С.18.
9. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ./Под ред. И.Н.Денисова и соавт. — М.:ГЭОТАР МЕД, 2001. — 1248 с.
10. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Основы доказательной фармакотерапии. — СПб, 2000. — 235 с.
11. Дзяк Г.В., Вікторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.:Морион, 1999. — 122 с.
12. Вікторов А.П. Безопасность современных нестероидных противовоспалительных препаратов: между Сциллой и Харидой?//Укр. ревматол. журн. — 2002. — №4(10). — С.12-22.
13. D.Sackett, W.Richardson, W.Rosenberg, R.Haynes/Evidence — based medicine. How to practice and teach. BM. Chouchill Livingstone, 1997. — 537 с.

А.П.Вікторов, В.И.Мальцев, Ж.А.Хоменко,
И.А.Логвина, А.В.Кашуба

ПРИНЦИПИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СООТНОШЕНИЯ ПОЛЬЗА/РИСК ПРИ ВЫБОРЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

С целью окончательного определения наличия причинно-следственной связи между клиническими проявлениями побочного действия, информация о котором подается в отдел фарманадзора ГФЦ МЗ Украины, и клинико-фармакологической характеристики подозреваемого лекарственного средства врач оценивает пользу и риск конкретного лекарственного средства, которое включается в индивидуальную фармакотерапию больного. Тщательное осуществление определенного алгоритма при анализе всей совокупности отрицательных явлений позволяет с позиций доказательной медицины сделать объективные выводы, которые должны способствовать нормализации качества жизни больного.

O.P. Victorov, V.I. Maltcev, I.A. Chomenko, I.O. Logvina,
O.V. Kashuba

THE PRINCIPLE WAYS TO THE VALUATION OF THE BENEFIT/RISK CORRELATION DURING THE DRUG SELECTION

With the purpose of final definition of presence of cause-and-effect relation between the side effect clinical signs, which send as an information to the pharmacovigilance department of State Pharmacological Centre of Ukraine Ministry of Health, and the suspected drug clinical-pharmacological characteristics, physician estimates the benefit and the risk of the concrete drug, that is included to the patient individual pharmacological therapy. Careful exercise of the special algorithm at analysis of all negative events assemblages allows to draw an objective conclusions. They should promote normalization of patients' quality of life.