

УДК 615.065:614.35(477)

В. И. Кресюн, чл.-корр. АМН Украины, проф., В. В. Годован, канд. мед. наук

## **БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ПРИЧИНЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ**

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

---

УДК 615.065:614.35(477)

В. Й. Кресюн, В. В. Годован

### **БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ПРИЧИНИ І МОЖЛИВІ ШЛЯХИ РОЗВ'ЯЗАННЯ**

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

У статті викладено актуальність проблеми безпечності застосування лікарських засобів, проаналізовано основні причини ускладнень фармакотерапії і фактори, що сприяють виникненню побічних реакцій. Подано сучасну класифікацію побічних реакцій. Особливу увагу приділено проблемам, які виникають у практичній діяльності при виявленні небажаної реакції. Описано розроблені ВООЗ методи виявлення і збору інформації щодо побічних реакцій, а також основні шляхи їх реалізації в Україні і в Євросоюзі в цілому. Наводяться деякі результати аналізу повідомлень про побічні реакції ліків і перші кроки фармакологічного нагляду в Україні.

**Ключові слова:** ліки, побічні реакції, фармакологічний нагляд.

UDC 615.065:614.35(477)

V. I. Kresyun, V. V. Godovan

### **SAFETY OF DRUGS APPLICATION: THE REASONS AND POSSIBLE WAYS OF THE DECISION**

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

In this article the urgency of a problem of safety of drugs application is stated, principal causes of complications of pharmacotherapy and the factors promoting occurrence of collateral reactions are analysed. Modern classification of collateral reactions is submitted. The special attention is given to the problems arising in practical activities at revealing of undesirable reaction. The methods of revealing and gathering of the information on collateral reactions developed by WHO, as well as the basic ways of their realization in Ukraine and in the European Community as a whole are described. In the conclusion there are submitted some results of the analysis of messages on collateral reactions to medicines and first steps of pharmacological vigilance in Ukraine.

**Key words:** drugs, side effects, pharmacovigilance.

Нежелательные эффекты фармакотерапии представляют серьезную проблему, которая хотя и была обозначена еще в конце XIX ст., однако на сегодняшний день приобретает еще большее социальное и экономическое значение. По данным статистики, частота возникновения побочных реакций/действий (ПР/ПД) у госпитализированных пациентов составляет от 10 до 35 %, а увеличение срока госпитализации вследствие ПР — от 1 до 5,5 дней. Летальность от ПР занимает 5-е место в мире после сердечно-сосудистой патологии, заболеваний легких, онкологических болезней и травм [1]. Конечно же, частота возникновения ПР при приеме различных групп препаратов и при лечении многих заболеваний варьирует и зависит от различных факторов, которые будут приведены

ниже. Огромный опыт, накопленный в рамках выполнения международной программы ВОЗ по мониторингу ПР/ПД лекарственных средств (ЛС), участие в которой принимают более 60 стран мира, в том числе и Украина, позволяет констатировать и детально анализировать статистические данные с последующим принятием соответствующих адекватных мер.

Так, например, по данным ВОЗ, около 20 % населения планеты регулярно принимает нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Согласно информации консалтинговой компании Decision Resources Inc., мировой объем продажи этих препаратов, применяемых только при остеоартритах, составил в 2001 г. 1,6 млрд, а по прогнозам на 2008 г. достигнет 4 млрд долларов. У врачей и пациентов нет со-

мнений в их эффективности, однако множество ПР, наблюдаемых при их применении, особенно нерациональном, заставляют искать все новые и новые противовоспалительные ЛС. Смертность у больных, госпитализированных в связи с НПВС-индуцированными желудочно-кишечными кровотечениями в США, колеблется от 5 до 10 % и занимает 15-е место среди самых частых причин смерти, такая же, как при СПИДе, и выше, чем при меланоме, раке шейки матки, лимфогранулематозе и бронхиальной астме. Прямые затраты на лечение только гастроэнтерологических осложнений, возникающих при терапии НПВС, составляют в США более 2 млн долларов в год. Экономические затраты, связанные с проведением дополнительных мер при развитии ПР, в США составляют 76,6 млн долларов за год. Аналогичная ситуация характерна для многих стран Европы и Азии [2].

Столь серьезное положение обусловлено рядом причин. Прежде всего, в медицинской практике возрастает количество лекарственных препаратов с высокой биологической активностью, применение которых, как правило, сопровождается возникновением ПР/ПД, разных по проявлению и степени тяжести. Определение же частоты и тяжести побочных реакций на ЛС представляется достаточно трудной задачей. Следует подчеркнуть, что количество пациентов при клинических исследованиях ограничено и не позволяет порой сделать окончательные выводы о безопасности исследуемого ЛС. Поэтому только при массовом производстве и медицинском применении на протяжении многих лет выясняется действительная картина токсичности ЛС.

Вместе с тем, проблема выявления побочных реакций ЛС неоднозначна. Нежелательные реакции иногда проявляются на фоне действия на организм дополнительных факторов или они обусловлены самой природой организма. Следовательно, побочные эффекты ЛС и их проявления невозможно представить в виде простого перечня в сложной варьирующей системе взаимосвязей. Приведем некоторые данные анализа.

Экспертами ВОЗ были выявлены основные факторы, способствующие возникновению ПР/ПД ЛС [3; 4]:

#### **1. Факторы, не связанные с действием лекарства:**

— особенности организма больного (возрастные, половые, генетические, склонность к аллергическим реакциям, специфика хода заболевания, вредные привычки и пр.);

— внешние, относительно больного, факторы (проводимая врачом фармакотерапия, экологические, рабочие и бытовые условия и др.).

#### **2. Факторы, связанные с действием лекарства:**

— особенности клинико-фармакологической характеристики ЛС;

— адекватность выбора препарата;

— метод применения препарата;

— взаимодействия ЛС при полипрагмазии.

#### **3. Факторы, связанные с качеством лекарства:**

— субстандартные ЛС;

— фальсифицированные ЛС.

Особо хотелось бы акцентировать внимание на медицинских ошибках как факторах, влияющих на возникновение ПР (нерациональное применение ЛС, неадекватная фармакотерапия вследствие неправильного диагноза, игнорирование или неиспользование адекватного диагностического обследования, неправильная интерпретация результатов обследования и др.) [5]. По данным статистики, в США вследствие медицинских ошибок, связанных с неправильным применением ЛС, ежегодно погибает 7000 человек, что на 16 % больше, нежели смертность вследствие производственного травматизма.

Кроме того, появляются и новые обстоятельства, способствующие возникновению ПР. Это — расширение практики самолечения, рекламирование препаратов через средства массовой информации, нелегальная продажа лекарств и наркотических средств через Интернет, нерациональная и потенциально небезопасная практика оказания гуманитарной помощи, увеличение производства и продажи фальсифицированных и субстандартных ЛС, увеличение применения средств народной медицины за пределами стран, имеющих культурные традиции их использования, а также назначение пищевых добавок, гомеопатических и фитопрепаратов вместе с ЛС традиционной медицины и возможность побочных эффектов при их взаимодействии.

В настоящее время существует много классификаций побочных реакций ЛС и осложнений фармакотерапии. Однако ни одна из них не является совершенной. В основу приводимой классификации положен патогенетический принцип.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ/ДЕЙСТВИЙ**

#### **1. Дозозависимые, органотоксические (так называемый тип А):**

а) связанные с фармакологической активностью (неизбежные; связанные с фармацевтическими, фармакокинетическими, фармакодинамическими отклонениями);

б) при абсолютной или относительной передозировке ЛС;

в) при взаимодействии двух и более ЛС (фармацевтические, фармакокинетические и фармакодинамические).

**2. Не связанные с дозой** (так называемый тип Б, или непредсказуемые):

а) иммунологические реакции (аллергические, нарушения иммунобиологических свойств организма);

б) псевдоаллергические реакции;

в) фармакогенетическая изменчивость (в том числе идиосинкразия);

г) реакции при местном применении.

**3. При длительном применении:**

а) адаптивные изменения;

б) при отмене ЛС (феномен «отдачи» и «отмены»);

в) органотоксическое действие.

**4. Отсроченное действие:**

а) бластомогенное (канцерогенное);

б) действие, связанное с репродуктивной функцией и плодом (пониженная фертильность, мутагенность, тератогенность, эмбриотоксичность, фетотоксичность, препараты в грудном молоке).

Несмотря на разложенные «по полочкам» факторы возникновения, а также сами ПР, необходимо остановиться на нескольких важных проблемах, которые в практической деятельности усложняют выявление нежелательной реакции.

Во-первых, порой весьма трудно дифференцировать побочное действие ЛС от проявлений самого заболевания [6]. На сегодня для определения причинно-следственных связей разработано около 25 методов (субъективная оценка экспертами; стандартизованная оценка с применением вопросников, алгоритмов и др.). В клиниках наиболее распространена шкала Наранжо, система критериев из 10 вопросов, разработанная еще в 1970 гг. На рисунке приведены различные степени достоверности связи ПР с действием ЛС [4].

Основными критериями обоснования причинно-следственной связи побочных реакций являются:

— взаимосвязь между фармакологическими свойствами ЛС и проявлением побочного действия;

— обоснование или исключение других возможных причин.

Во-вторых, тяжесть течения заболевания может скрывать проявления действительных негативных свойств ЛС.

В-третьих, бывает сложно количественно оценить реальный вклад между действиями нескольких ЛС в развитие ПР.

В-четвертых, неизвестна реальная частота возникновения ПР. Кроме того, возникают сложности, связанные с выявлением отсроченных проявлений ПР.

Также на качество информации о ПР ЛС могут влиять личные привязанности и убеждения врача относительно эффективности и безопасности определенного ЛС. Таким образом, выявление побочных реакций ЛС требует от врача высокой квалификации, требовательности, бдительности и честности.

ВОЗ разработаны *специальные методы наблюдения и подходы по объективному выявлению побочных реакций ЛС* [4; 7].

**Эпизодические случайные сообщения.** К сожалению, они практически зависят от желания врача. Однако благодаря таким сообщениям была установлена токсичность фторотона (желтуха), хлорамфеникола (анемии) и др.

**Добровольные организованные сообщения** (в Украине — форма 137/о согласно приказу МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г.). Каждый врач обязан сообщать о ПР. На этой стадии не имеет значения, является ли подозреваемая реакция полностью подтвержденной, поскольку

ОПРЕДЕЛЕННАЯ	Развитие побочного эффекта совпадает с развитием действия ЛС, реакция соответствует представлениям о побочном действии, при отмене устраняется, при повторном приеме вновь появляется
ВЕРОЯТНАЯ	Развитие побочного эффекта совпадает с развитием действия ЛС, реакция соответствует представлениям о побочном действии, при отмене устраняется, эффект нельзя объяснить текущим патологическим процессом
ВОЗМОЖНАЯ	Развитие побочного эффекта после приема ЛС, реакция соответствует представлениям о побочном действии, можно объяснить как проявлением патологического процесса, так и действием ЛС
УСЛОВНАЯ	Развитие побочного эффекта после приема ЛС, реакция не соответствует представлениям о начале действия ЛС, эффект невозможно объяснить текущим заболеванием
СОМНИТЕЛЬНАЯ	Случай не удовлетворяет указанным выше критериям

Рисунок. Степени достоверности причинно-следственной связи побочных реакций с воздействием лекарств (Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н., 1991)

система приспособлена к уточнению сообщений, когда выводы делаются по накоплению и анализу сообщений. Особенно следует обращать внимание на реакции при применении новых препаратов, вакцин и, конечно же, на серьезные реакции, приводящие к смерти или угрожающие жизни больного. Однако этот метод имеет недостатки. Во-первых, трудно выявить ПР, о существовании которой не подозревают. Во-вторых, возникает естественное желание сообщить о той реакции, о которой только слышали, и не сообщать известную всем. Третье, к сожалению, является результатом нерегулярного сообщения о ПР вследствие обычной лености врачей.

**Другие системы организации наблюдений на этапах широкого клинического использования ЛС:** регистрация определенных побочных действий ЛС; проспективные исследования (в группах пациентов); ретроспективные исследования (изучение выявленных случаев); популяционная статистика; обобщение информации из всех источников регистрации побочных действий ЛС (записи врачей).

Методы получения сообщений о побочных действиях ЛС классифицируются [2]:

1. *Спонтанные сообщения*, которые позволяют проводить контроль побочных действий всех ЛС, разрешенных к клиническому применению в стране. При этом, сроки изучения побочных реакций не ограничены, одновременно существует возможность распределения пациентов по необходимым группам, что требует незначительных затрат на исследование.

2. *Активный мониторинг стационаров* базируется на том, что собираются демографические, социальные и медицинские данные на всех пациентов, поступающих в стационар.

3. *Рецептурный мониторинг* основывается на систематическом сборе и анализе рецептов, выписываемых на новое ЛС. При этом устанавливается контакт с врачом, который лично сообщает о ПР препаратов.

4. *Изучение в группах* проводится у пациентов, применяющих соответствующее ЛС; при этом проводится анализ эффективности и безопасности фармакотерапии в сравнении с контрольной группой.

5. *Сравнительное изучение* основывается на отборе пациентов, для которых характерна определенная отрицательная реакция на применяющиеся ЛС, а также отборе пациентов, у которых отсутствует определенная отрицательная реакция на применение соответствующего ЛС.

В настоящее время *основными путями решения проблемы безопасности применения ЛС* являются [8]:

— внедрение оптимальной системы контроля за безопасностью применения ЛС;

— производство и выпуск на фармацевтический рынок новых, более качественных и безопасных ЛС.

Естественно, что последнее зависит прежде всего от эффективности проведения доклинических и клинических испытаний. Таким образом, первостепенное значение приобретает фармакологический надзор, особенно в странах, где зарегистрированы многие тысячи ЛС.

**Система фармакологического надзора** — это государственная система сбора, научной оценки информации о побочных реакциях лекарственных средств при их медицинском применении с целью принятия соответствующих регуляторных решений (часть 5А, статья 29А положений Фармацевтического законодательства ЕС). Фармакологический надзор также отслеживает частоту возникновения побочных реакций при некорректном назначении и/или злоупотреблении ЛС [9].

Согласно международной программе ВОЗ, данные каждой страны о нежелательных реакциях на ЛС поступают в ее Центр информации в г. Упсала (Швеция). В настоящее время в нем содержится уже более 2 млн таких сообщений.

В нашей стране система фармакологического надзора регламентирована рядом нормативных документов, которые обязывают медицинских работников информировать государственные структуры здравоохранения о выявленных и подозреваемых случаях ПР ЛС [10].

Осуществление контроля за побочными действиями ЛС и проведение научной оценки получаемых данных возложено на Государственный фармакологический центр МЗ Украины (ГФЦ), куда в обязательном порядке поступает вся информация о побочных реакциях ЛС от:

— врачей, фармацевтов и медицинских работников независимо от ведомственного подчинения и форм собственности;

— производителей/собственников регистрационного удостоверения или их уполномоченных представителей;

— уполномоченных международных организаций (ВОЗ, ЕС и т. п.);

— медицинских информационных источников и научных изданий;

— общественных организаций, представляющих интересы потребителей лекарственных средств, а также граждан;

— комиссий по вопросам биоэтики (в том числе во время клинических испытаний ЛС);

— региональных отделений ГФЦ.

Полученную информацию анализирует ГФЦ, готовит информационные сообщения, аналитические обзоры, экспресс-информацию, методические рекомендации, предложения МЗ Украины относительно изменений в инструкциях по медицинскому применению и обороту ле-

картвенных средств и пр. Отчеты о подозреваемых серьезных побочных реакциях ГФЦ направляются в ВОЗ, а копии — в Агентство ЕС.

Информация присылается в виде специальных форм, разработанных МЗ Украины отдельно: для исследователей, проводящих клинические испытания; производителей ЛС; врачей (форма 137/о). Последняя содержит информацию о пациенте, описание подозреваемой ПР/ПД (время появления, курс лечения, результаты обследования, следствие), данные о подозреваемом ЛС, все другие назначаемые ЛС (включая препараты для самолечения), факторы риска, имя и адрес лица, с которым можно связаться в случае необходимости уточнения сообщений с гарантией конфиденциальности\*.

Врач обязан информировать о ПР/ПД зарегистрированных в Украине препаратов. Сообщения должны содержать следующую информацию:

— неизвестные и непредвиденные ПР ЛС (не указанные в листе-вкладыше и/или инструкции для медицинского применения ЛС);

— серьезные ПР/ПД (любые приводящие к смерти, госпитализации, нетрудоспособности);

— предвиденные и вероятные (имеющие достоверные доказательства, например, развитие аллергической реакции на повторное назначение препарата);

— возможных (симптомы, заболевание, совпадающие по времени с началом действия ЛС);

— при взаимодействии ЛС;

— у беременных, во время лактации, влияние на плод и новорожденных;

— при злоупотреблении и формировании зависимости.

Кроме информирования о клинических проявлениях ПР, следует сообщать также об изменениях лабораторных показателей, осложнениях хода заболевания, которые могут быть связаны с приемом ЛС. Информация о ПР ЛС присылается в течение 15 сут с момента выявления, за исключением серьезных ПР (в течение 2 сут любым видом связи).

Экспертами ВОЗ разработаны *критерии индивидуальной оценки* спонтанных сообщений о ПР ЛС:

1. Наличие информации (неизвестные для врача проявления ПР; степень тяжести проявлений ПР; новое ЛС (особенное внимание); частота выявления ПР у конкретного ЛС; научная или образовательная ценность данных о ПР конкретного ЛС или фармакологической группы).

2. Качество информации (полнота данных о ПР, верификация случая ПР).

\* Инструкция об осуществлении надзора за побочными реакциями/действиями лекарственных средств (Приказ МЗ Украины № 347 от 19.12.2000 г.).

3. Кодирование карт в соответствии с подозреваемой ПР (введение и пересылка данных).

4. Определение причинно-следственной связи между проявлениями ПР ЛС.

5. Обобщенная оценка данных о случаях ПР ЛС.

6. Систематизация изучения и интерпретации серии случаев ПР ЛС для: формирования сигнала; принятия регуляторных решений, действий; публикации в средствах массовой информации.

Необходимо подчеркнуть, что предоставление сообщений о нежелательных эффектах ЛС не только является свидетельством высокого уровня профессионализма врача, но и помогает коллегам в их деятельности. И хотя в нашей стране система фармакологического надзора стала развиваться сравнительно недавно, однако она уже принесла ценную для врачей информацию. Приведем некоторые результаты. Так, например, в течение 2002–2003 гг. в Украине был зафиксирован 241 случай ожидаемой серьезной ПР ЛС в виде аллергических реакций (10 %), в том числе 5 случаев смерти, анафилактический шок у 69 больных, отек Квинке — 39, ангионевротический отек — 22, бронхоспазм — 25, кожные проявления — 38 (из них 2 случая синдрома Лайела и 3 — Стивенса — Джонса), гипертермический синдром — 14, коллапс и другие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — 29. Другой пример. Проведенный анализ сообщений о ПР препарата каптопресс за 1998–2003 гг. свидетельствует о том, что в связи с развитием ПР госпитализация продлевалась на 12,5 %, приходилось снижать дозу у 4,1 %, отменять препарат у 66 %, назначать дополнительную фармакотерапию у 16,6 %. Таким образом, завершают лечение каптопрессом среди больных со случаями ПР лишь 16,6 %; 2/3 пациентов не получают фармакотерапию в том объеме, в каком планирует врач.

Таким образом, становится совершенно очевидным, что недостаточно регистрировать частоту побочных реакций, тип их проявлений и выраженность. Необходимо анализировать, какие из ПР неизбежны и вызваны особенностями самого препарата или организма больного, а каких из них можно избежать при обоснованном выборе и квалифицированном применении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Система фармакологічного нагляду в Україні / О. В. Стефанов, О. П. Вікторов, В. І. Мальцев та ін. — К.: Авіценна, 2002. — 68 с.

2. Вікторов А. П., Коваленко В. Н., Ковтун Л. І. Фармакологічний надзор: Рук. по клінічним испытанням лікарських засобів / Под ред. чл.-корр. АМНУ А. В. Стефанова и др. — К.: Авіценна, 2001. — С. 288-314.

3. *Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение* / Под ред. М. Н. Г. Дюкса / Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. — ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген. — Кыргызстан: Бишкек, 1995. — 219 с.

4. *Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н.* Клиническая фармакология: В 2-х т. — М.: Медицина, 1991. — Т. 1. — 656 с.

5. *Лепяхин В. К., Астахова А. Л.* Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество // Материалы семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всемир. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 2–15.

6. *Астахова А. В.* Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарство/побочная реакция) // Там же. — С. 45–55.

7. *Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К.* Оксфордский справочник по клинической фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — 744 с.

8. *Викторов А. П. и др.* Контроль за безопасностью лекарственных препаратов в мире и проблемы развития фармакологического надзора в Украине // Провизор. — 2002. — № 1. — С. 9-13.

9. *Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор* / В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий. — К.: Морион Лтд, 1998. — 384 с.

10. *Мероприятия* Министерства здравоохранения Украины по организации системы фармакологического надзора за побочными реакциями /действиями лекарственных средств / Сост. В. И. Кресюн, В. В. Годован. — Одесса: ОГМУ, 2002. — 45 с.

УДК 615.15.00.7.:37

В. В. Трохимчук, д-р фарм. наук, проф.

## НАУКОВІ ПІДХОДИ ЩОДО ПРОГНОЗУВАННЯ ВИТРАТИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 615.15.00.7.:37

В. В. Трохимчук

### НАУЧНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАСХОДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина*

Проанализированы существующие системы обеспечения лекарственными средствами лечебно-профилактических учреждений, учитывая накопленный опыт. Отдельно рассмотрен нормативный метод, традиционно используемый в медицинской практике. Приведены методики экономических исследований с использованием ABC/VEN-анализа. Определены подходы относительно создания формулярной системы.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, обеспечение, прогнозирование, норма, формулярная система.

UDC 615.15.00.7.:37

V. V. Trokhymchuk

### THE SCIENTIFIC APPROACHES TO FORECASTING THE CHARGE OF DRUGS

*The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

The existing systems of providing preventive establishments with drugs are analysed in view of the saved experience. The normative method used traditionally in medical practice is considered. The techniques of economic researches on use of the ABC/VEN-analysis are given. The approaches concerning formular system creation are determined.

**Key words:** drugs, providing, forecasting, norm, formular system.

Сьогодні однією з найбільш актуальних проблем вітчизняної охорони здоров'я є пошук шляхів адекватного забезпечення ліками медичних закладів відповідно до реальних потреб лікувально-діагностичного процесу і з урахуванням сучасного рівня розвитку світової медичної та фармацевтичної науки і практики. За умови обмеженого і нестабільного фінансування лікувальних закладів одним з найбільш дієвих шляхів оптимізації використання наявних ресурсів є запровадження системи раціонального використання лікарських засобів.

Концепція раціонального використання лікарських засобів — це науково обґрунтована доктрина, що розрахована на забезпечення охорони здоров'я високоефективними та економічними лікарськими засобами, які дозволяють проводити фармакотерапію на сучасному рівні. Реалізацією цієї концепції є розробка формулярів лікарських засобів — важливого елемента стратегії планування, розрахунку вартості медичних послуг, основи визначення медичної тактики, захисту прав пацієнта в умовах страхової медицини [1].