

Про якість лікарських засобів розповіли експерти українського фармринку

У Ялті пройшла конференція «Якість лікарських засобів в Україні»



Голова Держлікслужби України Олексій Соловійов акцентував увагу на актуальних проблемах галузі



В Україні діє трирівнева система контролю якості лікарських засобів, яка постійно удосконалюється за європейськими зразками. Про організацію системи контролю якості в Україні, перспективи її розвитку розповіли експерти вітчизняного фармацевтичного бізнесу під час конференції, присвяченої якості лікарських засобів в Україні, яка тривала в Ялті 23–25 квітня 2013 року.

Перед учасниками заходу, серед яких були представники фармовиробників України, Російської Федерації, Грузії, Білорусі, представництв іноземних компаній в Україні, дистрибуторів, виступили представники органів виконавчої влади, провідні науковці, експерти фармацевтичної галузі України.

Зокрема, Голова Державної служби України з лікарських засобів Олексій Соловійов проінформував учасників зустрічі про імплементацію європейських вимог щодо контролю якості лікарських засобів в нашій країні. Він зазначив, що основним вектором у розвитку регуляторної політики в фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я для України є гармонізація національного законодавства з європейським.

У своїй доповіді О. Соловійов також акцентував увагу на завданнях, які державі необхідно вирішити найближчим часом та які стали предметом посиленої уваги Президента України, Ради національної безпеки та

оборони України. Це, зокрема, удосконалення системи державної реєстрації лікарських засобів, проведення експертизи їх якості, доклінічного вивчення та клінічних випробувань, розробка більш досконалих інструкцій із застосування, подальше підвищення ефективності контролю за якістю та реалізацією лікарських засобів, удосконалення державного контролю реклами ліків.

Для відстеження лікарських засобів в обігу, боротьби з фальсифікованими препаратами Держлікслужба України у відповідності до вимог Директиви № 2011/62/EU найближчим часом започаткує пілотний проєкт щодо маркування виробниками лікарських засобів унікальним ідентифікатором.

Присутні виробники виявили зацікавленість в участі в такому проєкті та поставили питання про їхні дії для цього.

Завідуючий сектором державної реєстрації та контролю якості лікарських засобів та медичної продукції МОЗ України Тарас Лясковський детально зупинився на існуючій системі допуску на ринок України лікарських засобів та медичної продукції. Зацікавленість учасників конференції викликала інформація про розробку МОЗ України Належної Регуляторної Практики (GRP), метою якої є підвищення ефективності роботи регуляторних органів, запровадження механізму примусового ліцензування.

Т. Ляковський приділив увагу тенденції, яка виникла внаслідок жорсткого регулювання обігу лікарських засобів: пошуку суб'єктами господарювання шляхів подальшої реалізації продукції, що має терапевтичне призначення, як харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок. Для реалізації системи контролю за обігом біологічно активних добавок МОЗ України розробило проект Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про безпечність та якість харчових продуктів», проект постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок, та їх державної реєстрації».

Директор Державного навчального центру з Належної Виробничої/Дистриб'юторської Практики Денис Гурак розповів слухачам про світові тенденції у сфері регулювання фармацевтичної галузі. Так, напрямами та сферами регулювання, яким приділяють увагу у світі, є АФІ, посилення боротьби з фальсифікацією (нові правила GDP, онлайн-аптеки тощо), маркування упаковок, Належна Регуляторна Практика, Належна Аптечна Практика, гармонізація клінічних випробувань, оцінка технологій охорони здоров'я, антимонопольне законодавство.

Із доповіддю про післяреєстраційні заходи безпеки – управління ризиками виступила директор департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» Олена Матвеева.

Заступник директора департаменту – начальник управління номенклатури та інструкцій департаменту лікарських засобів і активних фармацевтичних

інгредієнтів ДП «Державний експертний центр» МОЗ України Олеся Желобецька нагадала учасникам конференції про вигоди до якості лікарських засобів при їх державній реєстрації, перереєстрації та внесенні змін у реєстраційні матеріали.

Під час круглих столів, які завершували кожний день конференції, гості заходу та спікери мали змогу обговорити актуальні теми, поставити проблемні питання, що були підняті лекторами під час виступів. У ході дискусії вони отримали відповіді на всі свої запитання.

Учасники подякували організаторам конференції за саму ідею її проведення та високий рівень організації, побажали, щоб такі конференції проводилися на регулярній основі.

Конференцію організувало і провело ДП «Український фармацевтичний інститут якості».

У конференції також взяли участь як спікери:

- професор кафедри управління якістю Національного фармацевтичного університету Ю. В. Підпружников;
- заступник директора департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр» МОЗ України І. О. Логвина;
- директор з якості ТОВ «Фарма Старт» О. А. Зіміна;
- заступник директора з питань мікробіологічного та імунобіологічного контролю ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» В. М. Жернокльов;
- заступник директора з якості Державного навчального центру Належної Виробничої/Дистриб'юторської Практики О. Г. Сухомлинов;
- партнер юридичної компанії «Правовий Альянс» І. П. Костін.

Далі (стор. 10-23) пропонуємо вашій увазі фрагменти деяких доповідей. [ФР](#)





Тарас Лясковський,
завідуючий сектором державної
реєстрації та контролю якості
лікарських засобів та медичної
продукції МОЗ України,
кандидат біологічних наук

Державна політика допуску на ринок лікарських засобів та медичної продукції

Завданням національного органу з регулювання обігу лікарських засобів (ЛЗ) – Міністерства охорони здоров'я України – є запровадження системи, яка забезпечує:

- дореєстраційну оцінку матеріалів;
 - реєстрацію лікарського препарату;
 - післяреєстраційний моніторинг обігу засобу для забезпечення гарантій його відповідності стандартам якості, безпеки та ефективності.
- Система допуску на ринок та контролю за обігом лікарських засобів в Україні включає:*
- реєстрацію нових препаратів і внесення змін стосовно засобів, що вже допущені до обігу;
 - контроль якості шляхом лабораторного аналізу ЛЗ;

- запровадження належних практик для здійснення інспектування/аудитів та ліцензування виробників та дистрибуторів (оптових і роздрібних), центрів проведення клінічних випробувань, лабораторій, задіяних у доклінічних дослідженнях та контролі якості ліків;
- моніторинг побічної дії препаратів (фармаконагляд);
- контроль інформації про лікарський засіб, яку використовують у його промоції, та промоція раціонального використання ЛЗ;
- контроль реклами ліків;
- моніторинг утилізації препаратів;
- механізм примусового ліцензування лікарських засобів.

Належна Регуляторна Практика GOOD REGULATORY PRACTICE (GRP)

Головна мета GRP – покращити ефективність роботи регуляторних агенцій. Місія, концепція та функції державного регулювання обігу лікарських засобів базуються на принципах:

- доцільності;
 - адекватності;
 - ефективності;
 - збалансованості;
 - передбачуваності;
 - прозорості та врахування громадської думки.
- Державна політика у сфері регулювання обігу лікарських засобів спрямована на:*
- визначення основних принципів і напрямів державного регулювання;

- впровадження законодавчих і нормативно-правових вимог до регулювання обігу ЛЗ;
- встановлення регуляторних функцій та їх раціональний розподіл між уповноваженими органами й експертними установами;
- координацію діяльності уповноважених органів та експертних установ, задіяних у виконанні регуляторних функцій;
- створення умов для проведення наукових досліджень, впровадження нових технологій у сфері розробки, досліджень, виробництва ліків;
- впровадження заходів щодо державного контролю за якістю, безпекою, просуванням (промоцією)

лікарських препаратів та їх рекламою.

Підзвітність забезпечується наступними механізмами:

- надання керівництву МОЗ України звітів (щоквартально, щорічно);
- оприлюднення на офіційних сайтах МОЗ України, уповноважених органів та експертних установ прийнятих рішень, процесів і політики;
- регламентація нормативно-правовими актами механізму оскарження рішень, що прийняті МОЗ України;
- затвердження стандартних операційних процедур щодо подання скарг на дії МОЗ України, уповноважених органів та експертних установ, а також окремих його співробітників;
- затвердження кодексу поведінки, що описує дії, які очікуються від представників МОЗ України, уповноважених органів та експертних установ у частині регулювання обігу лікарських засобів;
- регулярне проведення керівництвом МОЗ України презентацій (виступів із доповіддю) на урядових слуханнях із питань, що належать до компетенції МОЗ України;
- затвердження стандартних операційних процедур і механізмів залучення незалежних інспекторів та експертів для консультацій;
- функціонування офіційного сайту МОЗ України й офіційних сайтів уповноважених органів та експертних установ або іншої інформаційної бази, що містить всебічну інформацію про регуляторну діяльність у сфері обігу лікарських засобів та результати роботи.

Діяльність уповноважених органів оцінюється з точки зору виконання покладених на них функцій.

Заходи контролю виконання включають:

- визначення термінів для виконання різних функцій, зокрема розгляду заявок на

Рис. 1. Чинна система фармаконагляду в Україні (наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898)



ліцензування, сертифікацію, реєстрацію тощо;

- забезпечення регулярного оприлюднення актуальної інформації про лікарський засіб, зокрема наказів МОЗ України про державну реєстрацію, перереєстрацію та внесення змін до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення, розміщення у вільному доступі Державного реєстру лікарських засобів України, в якому відображено затверджену інформацію про ЛЗ, відповідно до законодавства України;
- затвердження порядку здійснення перевірок (інспекцій) кожної виробничої дільниці на предмет виконання затверджених умов здійснення діяльності з виробництва лікарських засобів та оприлюднення результатів цих перевірок;
- затвердження порядку розгляду скарг про невідповідну якість, безпеку та ефективність зареєстрованих ліків, що забезпечує належний їх розгляд, та надання звітів про прийняті рішення в обґрунтовані строки;
- забезпечення проведення фармакоеконімічної оцінки лікарських

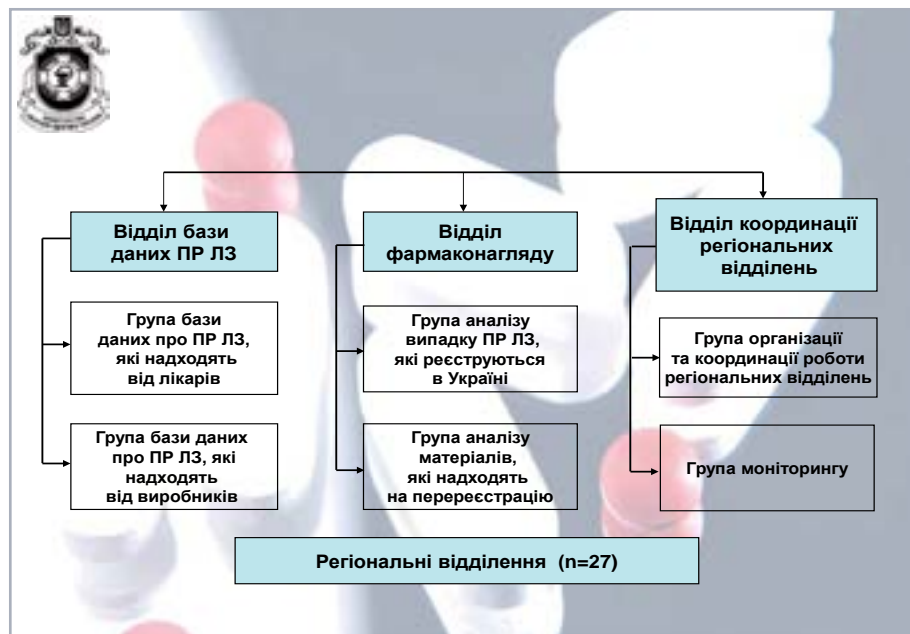
засобів з метою визначення їх прийнятності та відносної цінності для включення в схеми відшкодування вартості, а також додаткової інформації про терапевтичне значення нового засобу лікарям, які його призначають.

Відповідно до вимог Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» процедура прийняття регуляторного акта складається з таких етапів:

- 1) підготовка, затвердження та оприлюднення плану діяльності регуляторного органу з підготовки проектів регуляторних актів;
- 2) підготовка проекту регуляторного акта;
- 3) підготовка аналізу регуляторного впливу;
- 4) підготовка та оприлюднення повідомлення про оприлюднення проекту регуляторного акта з метою одержання зауважень та пропозицій;
- 5) оприлюднення проекту регуляторного акта з відповідним аналізом регуляторного впливу з метою одержання зауважень та пропозицій;
- 6) отримання від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань



Рис. 2. Структура Департаменту післяреєстраційного нагляду



зауважень і пропозицій, їх обробка та систематизація;

7) урахування або мотивоване відхилення зауважень і пропозицій від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань;

8) надання відповідей про врахування або про відхилення зауважень і пропозицій від громадян, юридичних осіб та їх об'єднань;

9) проведення базового відстеження результативності регуляторного акта;

10) оприлюднення звіту про результати базового відстеження результативності регуляторного акта;

11) прийняття регуляторного акта;

12) офіційне оприлюднення прийнятого регуляторного акта.

Принцип прозорості реалізується публікацією основних документів, у тому числі:

- нормативно-правових актів, стратегій, настанов, проектів нормативно-правових актів, що готуються до затвердження, положень, зокрема щодо подання скарг і апеляцій зацікавленими сторонами, про звітність тощо, стандартних операційних процедур, рішень, форм заявок тощо;
- даних щодо переліку ліцензій, які отримали ліцензії на

виробництво, оптову та роздрібну торгівлю ЛЗ, а також результати контролю за додержанням Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

- даних щодо реєстрації, перереєстрації та внесення змін, експертних та інших звітів. Відповідні звіти публікуються на офіційному сайті МОЗ України або офіційних сайтах уповноважених органів та експертних установ;
- даних про державний контроль якості лікарських препаратів, що перебувають на ринку, із зазначенням неякісних та фальсифікованих засобів;
- даних з фармаконагляду та прийняття регуляторних рішень щодо безпеки ЛЗ;
- інформації про діяльність МОЗ України, уповноважених органів та експертних установ у вигляді опублікованих запланованих заходів;
- процедур наймання персоналу, у тому числі опублікування пропозиції вакансій та критерії наймання;
- статистичних даних щодо виконання передбачених заходів та інших статистичних даних.

МОЗ України при розробці нормативно-правових документів дотримується таких принципів:

- неупередженість;
- ясність і простота;
- справедливість.

Скарги та апеляції

Рішення МОЗ України, уповноважених органів та експертних установ можуть бути оскаржені зацікавленими сторонами в установленому порядку шляхом подання скарги на відповідне рішення або у судовому порядку.

За результатами розгляду скарги МОЗ України приймає рішення про задоволення скарги або про відмову в її задоволенні. Зацікавлена сторона має повідомити МОЗ України, уповноважені органи та експертні

установи про свій намір оскаржити рішення.

У разі можливості вирішити спірні питання за принципами професійного арбітражу розгляд таких питань у судовому порядку не є необхідним.

Персонал

Кадрова політика має відповідати наступним критеріям:

- високий рівень володіння персоналом професійними навичками;
- оптимальна кількість персоналу;
- дотримання Кодексу поведінки для посадових осіб;
- навчання й безперервне професійне вдосконалення;
- публічна пропозиція вакансій;
- доступ до джерел інформації.

Моніторинг побічної дії ЛЗ (фармаконагляд)

Фармаконагляд – державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції лікарських засобів в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у країні лікарських засобів (наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898)(рис. 1-3).

Основні напрями роботи системи фармаконагляду:

- здійснення збору, аналізу й узагальнення інформації про безпеку та відсутність ефективності ліків;
- підготовка пропозицій для МОЗ України про повну або часткову заборону ЛЗ, внесення доповнень або змін в інструкцію для медичного застосування засобів;
- проведення спеціалізованої експертної оцінки перереєстраційних матеріалів з безпеки препаратів;
- здійснення контролю за функціонуванням фармаконагляду в системі охорони здоров'я і запровадження більш жорстких стандартів якості ліків при їх виробництві та допуску на ринок.

Результати запровадження жорсткого регулювання обігу ЛЗ

Об'єкт експертизи відповідає встановленим медичним критеріям безпеки/показникам: вміст токсичних елементів (свинцю, миш'яку, кадмію, ртуті), пестицидів (гексахлорциклогексан, ДДТ і його метаболіти, гептахлор, алдрін), радіонуклідів (цезій-137, стронцій-90), а також за мікробіологічними показниками.

В іншому разі суб'єкти господарювання шукають шляхи подальшої реалізації продукції, що має терапевтичне призначення, як харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок.

Перелік товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи (наказ МОЗ України від 06.07.2012 № 498):

- функціональні харчові продукти, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання (у тому числі продукти дитячого харчування, харчування для спортсменів та осіб

похилого віку), дієтичні добавки, напої, не віднесені до дієтичного/дитячого харчування.

Примітка. Придбання та торгівля зазначеними товарами

здійснюються аптечними закладами та їх структурними підрозділами за умови забезпечення відокремленого місця зберігання і відпуску цих товарів.

Рис. 3. Склад регіональної служби фармаконагляду (2011 р.)

Ф	Кількість співробітників	РВ	Кількість співробітників
АР КРИМ + М. СЕВАСТОПОЛЬ	4+1	Львівська обл.	3
ВІННИЦЬКА ОБЛ.	4	Миколаївська обл.	2
ВОЛИНСЬКА ОБЛ.	1	Одеська обл.	3
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ОБЛ.	3	Полтавська обл.	5
ДОНЕЦЬКА ОБЛ.	3	Рівненська обл.	2
ЖИТОМИРСЬКА ОБЛ.	3	Сумська обл.	1
ЗАКАРПАТСЬКА ОБЛ.	2	Тернопільська обл.	3
ЗАПОРІЗЬКА ОБЛ.	4	Харківська обл.	3
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ОБЛ.	3	Херсонська обл.	2
КИЇВСЬКА ОБЛ.	3	Хмельницька обл.	2
М. КИЇВ	2	Черкаська обл.	2
КІРОВОГРАДСЬКА ОБЛ.	2	Чернівецька обл.	3
ЛУГАНСЬКА ОБЛ.	4	Чернігівська обл.	2

Усього – 72 співробітника, в тому числі у складі кожного РВ працює головний обласний позаштатний спеціаліст за спеціальністю «Терапія»



Проекти нормативно-правових актів, що знаходяться у розробці

Проект Закону України «Про внесення змін до Закону України «Про безпечність та якість харчових продуктів» розроблений МОЗ України на виконання Указу Президента України В. Ф. Януковича від 27.04.2011 № 504/2011 «Про Національний план дій на 2011 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава» в частині забезпечення безпеки продуктів харчування (санітарні та фітосанітарні норми).

Проект постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок, та їх державної реєстрації» розроблено на виконання пункту 7 протоколу наради Прем'єр-міністра України М. Я. Азарова від 16.06.2010 «Про забезпечення доступності для населення якісних лікарських засобів, медичних виробів і медичного обладнання» та пункту 22 доручення Президента України за результатами наради з питань вжиття першочергових заходів щодо боротьби зі злочинністю та протидії наркоманії, яка відбулася в Адміністрації Президента України 01.07.2010, стосовно розробки заходів щодо впровадження системи контролю за обігом біологічно активних добавок.

Згідно з Проектом передбачається:



- віднесення харчових продуктів до спеціальних здійснює МОЗ України за умови, що вони відповідають критеріям безпечності, якості та ефективності (відповідають заявленим спеціальним характеристикам (властивостям));
- відповідність заявлених до державної реєстрації спеціальних харчових продуктів критерію безпечності встановлюється на підставі висновку державної санітарно-епідеміологічної

експертизи щодо безпечності харчових продуктів;

- відповідність поданих на державну реєстрацію спеціальних харчових продуктів заявленим спеціальним характеристикам (властивостям) встановлюється на підставі експертного звіту за результатами експертних досліджень щодо його якості та ефективності, виданого експертними установами, уповноваженими центральним органом на право здійснення таких робіт.

Резюме

Державна політика допуску на ринок лікарських засобів та медичної продукції функціонує відповідно до рекомендацій ВООЗ. Зокрема, здійснюється:

- передреєстраційна оцінка матеріалів;
- реєстрація лікарського засобу;

- післяреєстраційний моніторинг обігу засобу для забезпечення гарантій його відповідності стандартам якості, безпеки та ефективності;
- розробляється механізм примусового ліцензування ЛЗ;

- удосконалюється нормативна база реєстрації харчових продуктів як харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок, а також їх державної реєстрації. ФК



Фармацевтична система якості

Нова, 2013 року, версія розділу 1 GMP

Характерною особливістю правил GMP є те, що вони досить швидко змінюються, при цьому зміни до GMP ЄС вносять практично щороку. Це пов'язано з науково-технічним прогресом у технологіях, методах контролю та інженерних системах забезпечення виробництва, розробкою і виведенням на ринок лікарських засобів (ЛЗ) наступних поколінь, зміною концепції контролю технологічного процесу та продукції, введенням нових вимог до фармакопеї тощо.

Однак останні новації в GMP ЄС не обмежилися зміною окремих розділів або додатків Настанови GMP. По суті вони пов'язані з принциповими змінами у змісті вимог GMP, які були прийняті в ЄС у 2012 р. і введені в дію з 31 січня 2013 р. Основне нововведення GMP-2013 полягає в тому, що документ доповнено концепцією Фармацевтичної системи якості, детально описаної в документі ICH Q10. Хоча включений до частини III GMP документ ICH Q10 носить рекомендаційний характер, окремі його положення увійшли до обов'язкових вимог у вигляді зміненого розділу 1 «Фармацевтична система якості» і розділу 7 «Контрактні роботи».

За визначенням ICH, фармацевтична система якості (ФСЯ) – це система управління для керівництва фармацевтичною компанією у сфері якості.

Зазначена ФСЯ ґрунтується на концепції якості Міжнародної організації зі стандартизації (ISO), включає відповідні положення правил Належної Виробничої Практики (GMP) і доповнює документи ICH Q8 «Фармацевтична розробка» та ICH Q9 «Управління ризиками для якості».

По суті відбувається активна імплементація основних положень ISO в стандарти GMP, при цьому мова йде про положення і підходи, яких раніше в GMP не містилося.

Найбільш принциповими зі змін, що відбулися, є:

- орієнтація на постійне поліпшення (якості продукції, ефективності процесів і самої ФСЯ);
- провідна роль і відповідальність вищого керівництва за впровадження та функціонування ефективної ФСЯ;
- використання процесного підходу замість функціонального, який раніше застосовувався в рамках GMP.

У сучасній редакції розділу 1 GMP відзначається, що на підприємстві-виробнику повинна бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча ФСЯ, що включає в себе організацію роботи з GMP, контроль якості і систему управління ризиками для якості. При цьому ФСЯ поширюється і на таку стадію життєвого циклу ЛЗ, як фармацевтична розробка.

У таблиці (стор. 16-17) шляхом зіставлення відповідних положень порівнюються старі та нові обов'язкові вимоги GMP. Таким чином, можна побачити, наскільки суттєві та принципові зміни відбулися.

Враховуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що у зв'язку з введенням принципових змін до розділу 1 GMP як перед регуляторними органами, так і перед промисловістю стоїть нагальне питання імплементації цих змін та належної організації виробництва лікарських засобів у нових умовах. **ФК**



Юрій Підпружников,
доктор фармацевтичних наук,
професор, сертифікований
експертами ЄС спеціаліст/
аудитор/викладач GMP





Таблиця. Порівняння старої та нової редакцій розділу 1 GMP ЄС

Зміст вимог	Стара редакція	Нова редакція
ПРИНЦИП 1	Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного доосьє та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.	Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного доосьє або доосьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань у відповідних випадках та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.
ПРИНЦИП 2	Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча система забезпечення якості, що включає належну виробничу практику, контроль якості та управління ризиком для якості. <...> Всі частини системи забезпечення якості мають бути належним чином забезпечені...	Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості (ФСЯ), що включає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. <...> Всі частини ФСЯ мають бути належним чином забезпечені...
ПУНКТ 1.2	Роз'яснення про сферу застосування GMP і Q10 відсутні	GMP застосовується на стадіях життєвого циклу від виробництва досліджуваних лікарських засобів, переносу технології, через промислове виробництво до припинення виробництва. Однак ФСЯ може поширюватися і на таку стадію життєвого циклу, як фармацевтична розробка, як описано в документі ICH Q10, який, незважаючи на те, що є рекомендаційним (входить в частину III GMP), повинен сприяти інноваціям і постійному поліпшенню, а також зміцненню зв'язку між фармацевтичною розробкою та виробничою діяльністю.
ПУНКТ 1.3	Вимога в такому вигляді відсутня	При розробці нової ФСЯ або при модифікації існуючої системи необхідно враховувати об'єм і складність діяльності підприємства. В структуру системи мають бути включені відповідні принципи управління ризиками, включаючи використання відповідних інструментів. Хоча деякі аспекти ФСЯ можуть застосовуватися до діяльності всього підприємства, а інші – тільки до певних підрозділів, ефективність впровадження ФСЯ зазвичай демонструється на рівні виробничого майданчика.
ПУНКТ 1.4 I	Вимога відсутня	Досягнення необхідного рівня якості (реалізація продукції) досягається за допомогою розробки, планування, впровадження, підтримання і безперервного удосконалення системи, яка дає можливість постійно поставляти продукцію з відповідними показниками якості;
ПУНКТ 1.4 II	Вимога відсутня	Знаннями про продукцію і процес управляють протягом усіх стадій життєвого циклу.
ПУНКТ 1.4 VI	Вимога в такому вигляді відсутня	Здійснені заходи щодо виробництва, постачання і використання належної вихідної сировини і пакувальних матеріалів, а також для вибору і контролю постачальників і для того, щоб перевірити, що кожна поставка одержана із затвердженого ланцюга поставок.
ПУНКТ 1.4 VIII	Вимога відсутня	Встановлено контрольований стан, що підтримується за допомогою розробки і використання систем ефективного контролю і моніторингу відносно параметрів процесу і якості продукції.
ПУНКТ 1.4 IX	Вимога в такому вигляді відсутня	Результати контролю продукції і процесів враховують при випуску серії, при розслідуванні відхилень і для вживання запобіжних дій, щоб уникнути потенційних відхилень, які могли б відбутися в майбутньому.
ПУНКТ 1.4 XII	Вимога відсутня	Надається сприяння постійному поліпшенню за допомогою впровадження удосконалень якості, відповідних поточному рівню знань про процес і продукцію.
ПУНКТИ 1.4 XIII, 1.4 XIV	Вимога в такому вигляді відсутня	Здійснюють заходи для перспективної оцінки запланованих змін і їх затвердження перед впровадженням. Проводиться оцінка будь-яких проведених змін після їх впровадження для підтвердження того, що мета змін була досягнута і що це не відбилося негативно на якості продукції.

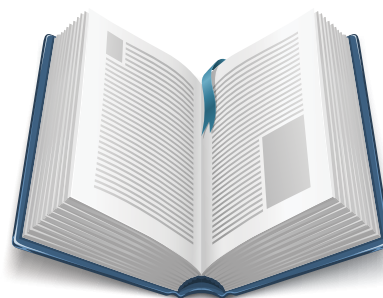


Продовження таблиці. Порівняння старої та нової редакції розділу 1 GMP ЄС

Зміст вимог	Стара редакція	Нова редакція
ПУНКТ 1.4 XV	Вимога в такому вигляді відсутня	Під час розслідування відхилень, ймовірного браку продукції та інших проблем застосовується відповідний рівень аналізу основних причин. Вони можуть бути визначені з використанням принципів управління ризиками для якості. Відповідні дії (CAPA) повинні бути ідентифіковані та вжиті за результатами розслідувань. Ефективність таких дій має бути перевірена і оцінена відповідно до принципів управління ризиками для якості.
ПУНКТ 1.5	Вимога відсутня	Вище керівництво несе основну відповідальність за наявність ефективної ФСЯ, за те, що є необхідні ресурси і що обов'язки, відповідальність і повноваження визначені, доведені до відома і виконуються в усіх підрозділах підприємства. Важлива лідируюча роль вищого керівництва і його активна участь у ФСЯ. Це лідерство повинно гарантувати підтримку ФСЯ і зацікавленість персоналу на всіх рівнях і в підрозділах підприємства.
ПУНКТ 1.6	Вимога відсутня	Щоб визначити можливості для постійного поліпшення продукції, процесів і самої системи, слід проводити періодичний огляд функціонування ФСЯ із залученням вищого керівництва.
ПУНКТ 1.7	Вимога відсутня	ФСЯ має бути визначена і задокументована. Має бути настанова з якості або еквівалентний документ, що містить опис системи управління якістю, включаючи відповідальність керівництва.
ПУНКТ 1.8 VII	Вимога в такому вигляді відсутня	Будь-які значні відхилення мають бути повністю запротокольовані та досліджені з метою визначення основної причини відхилення та здійснення відповідних коригувальних та запобіжних дій...
ПУНКТ 1.8 IX	Вимога в такому вигляді відсутня	При оптовій торгівлі продукції необхідно звести до мінімуму ризику для її якості і враховувати вимоги належної практики дистрибуції.
ПУНКТ 1.10 I	Вимога в такому вигляді відсутня	Огляд вихідної сировини та пакувальних матеріалів, що використовуються при виробництві, звертаючи особливу увагу на ті, що отримані від нових постачальників, і окремий огляд простежуваності ланцюга поставок активних фармацевтичних інгредієнтів.
ПУНКТ 1.11	Вимога в такому вигляді відсутня	Виробник і власник реєстраційного посвідчення (якщо це не одна особа) мають оцінювати результати такого огляду та робити висновок щодо необхідності коригувальних та запобіжних дій або проведення ревалідації в рамках ФСЯ.



Перелік використаної літератури



1. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Chapter 1 Pharmaceutical Quality System SANCO/AM/sl/ddg1.d.6 (2012) 860362 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm



Олена Матвєєва,
начальник Управління
післяреєстраційного нагляду
ДП «Державний експертний
центр МОЗ України»

Післяреєстраційні заходи з безпеки: управління ризиками

Ризик – це вплив невизначеності на цілі. Невизначеності полягають у подіях, які можуть відбутися або не відбутися. Також невизначеності можуть бути обумовлені неясністю або відсутністю інформації. При цьому невизначеності можуть здійснювати як не-

гативний, так і позитивний вплив на цілі (ISO 31000:2009, Risk management – Principles and guidelines). Ризики в системі охорони здоров'я включають у себе весь спектр небажаних подій, які мають безпосередній вплив на результати лікування пацієнтів.

Групи ризиків у системі охорони здоров'я

Клінічні, пов'язані з: лікувальним процесом:

- прийняття рішення;
- проведення лікування;
- оцінка лікування та лікувального процесу, виявлення та аналіз його несприятливих наслідків:
- заявниками;
- регуляторними та експертними органами.

Неклінічні:

- організаційні;
- фінансові;
- етичні ризики, включаючи ті, що пов'язані з використанням інформаційних технологій.

Клінічні ризики, пов'язані з лікувальним процесом

Прийняття рішення:

- постановка діагнозу;
- призначення лікування.

Проведення лікування, пов'язане з:

- медичним персоналом:
 - недостатність знань;
 - недбалий підхід до лікувального процесу;
 - порушення положень медико-технологічних документів (інструкції для медичного застосування, протоколів, наказів МОЗ України тощо);
 - медичні помилки;
- пацієнтом:

- недотримання пацієнтом рекомендацій лікаря та/або інструкції для медичного застосування ЛЗ;
- безвідповідальне самолікування;
- лікарським засобом:
 - побічні реакції (ПР);
 - результат взаємодії;
 - невідповідна якість ЛЗ.

Оцінка призначених ЛЗ, виявлення й аналіз несприятливих наслідків їх вживання повинні відбуватися з використанням в системі охорони здоров'я потенціалу фахівця - клінічного провізора.

Клінічні ризики, пов'язані з:

- заявниками:
 - несвоєчасне інформування щодо нових даних про ЛЗ;
 - приховування інформації про безпеку та ефективність ЛЗ;
 - недобросовісна реклама;
- регуляторними та експертними органами:
 - недоліки деяких регуляторних складових;
 - недоліки законодавчої бази;
 - недостатній рівень інформування медичної громадськості;
 - неузгодженість дій державних структур;
 - недоліки методичного забезпечення та освіти.

Деякі поняття

Що таке ризик відносно лікарського засобу ЛЗ?

Щодо ЛЗ, то під поняттям «ризик» мається на увазі виникнення побічних реакцій.

Якими ризиками потрібно управляти?

Важливими, тобто тими, що можуть вплинути на баланс користь/ризик ЛЗ або мати наслідки для здоров'я населення. А саме: ідентифікованими ризиками («ми знаємо»), коли існують адекватні докази взаємозв'язку між несприятливим наслідком та певним ЛЗ; потенційними ризиками («є сигнал, але ми не впевнені») – несприятливий результат, для якого існує підозра його зв'язку з певним ЛЗ, але чітка асоціація не була поки підтверджена; недостатньою/відсутньою інформацією («ми не знаємо, не маємо або маємо недостатньо даних»).

Нагляд за безпекою ЛЗ повинен здійснюватися на усіх етапах життєвого циклу ЛЗ, починаючи з до-реєстраційного періоду, і продовжуватися після реєстрації, а саме:

- при проведенні доклінічних та клінічних досліджень (I-III фази);
- шляхом збору спонтанних повідомлень про ПР;
- відображатися у регулярно оновлюваних звітах з безпеки;
- укладанні планів управління ризиками;
- при проведенні післяреєстраційних досліджень з безпеки.

Повний профіль безпеки ЛЗ

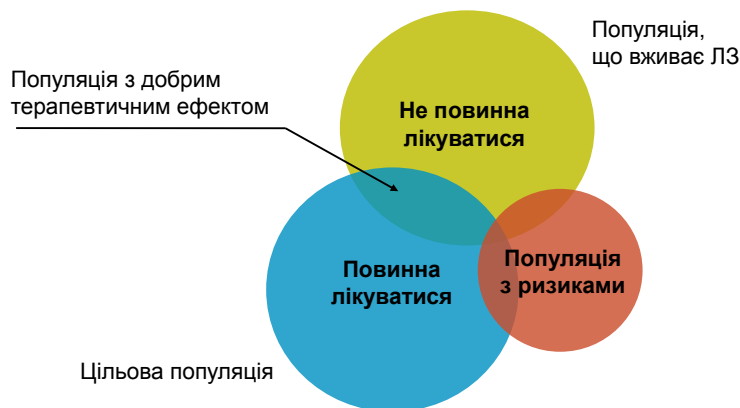
Фармаконагляд

Фармаконагляд – це вид діяльності, пов'язаний зі збором, визначенням, оцінкою, вивченням і попередженням виникнення побічних реакцій або проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів (п. 2.26 наказу МОЗ України від 27.12.2006 № 898).

Рис. 1. Переміщення акцентів у фармаконагляді



Рис. 2. Ситуація після реєстрації ЛЗ



можна визначити тільки в післяреєстраційному періоді шляхом збору інформації про:

- застосування в популяціях, що не беруть участі у клінічних дослідженнях (діти, літні люди, вагітні, жінки у період лактації, з супутніми захворюваннями);
- комплаєнс;
- рідкісні ПР;
- відстрочені ПР;

- тривале застосування ЛЗ;
- результати взаємодії;
- медичні помилки;
- застосування не за прямими показаннями;
- неправильне застосування/зловживання.

Управління ризиками в охороні здоров'я: перша законодавча згадка

«Якщо лікар, роблячи людині складну операцію бронзовим ножем, убив її, або ж, надрізуючи абсцес на оці у людини бронзовим ножем, виколов їй око, то йому повинні відрубати кисть руки».

Звід законів Хаммурапі (вавилонський цар, ~ 1793–1750 рр. до н. е.)

Цілі фармаконагляду (ФН):

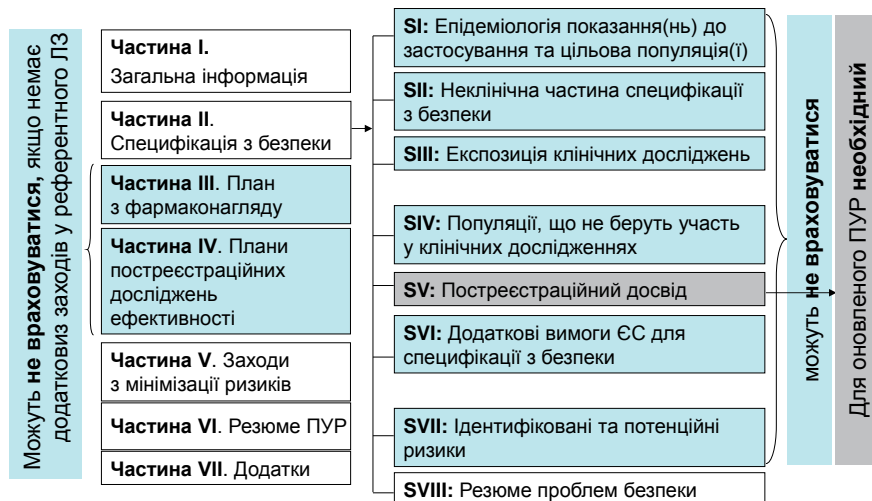
- поліпшення лікування пацієнтів та їх безпеки, пов'язаної із застосуванням ЛЗ;
- формування сигналів з безпеки на підставі спонтанних повідомлень;
- підтримка програм охорони здоров'я шляхом надання досто-



Рис. 3. Мета управління ризиком



Рис. 4. Структура плану управління ризиками для генериків



вірної збалансованої інформації для ефективної оцінки співвідношення ризик/користь ЛЗ.

Застосування будь-якого ЛЗ пов'язане з певними ризиками. Покладаючись тільки на спонтанні повідомлення, можна прийняти екстрене регуляторне рішення: відкликання препарату з ринку, відстрочення або відмова у макетуванні. Оскільки прийняття лише екстрених рішень може зменшити користь для цільової популяції, такого роду категоричні рішення повинні мати місце тільки в тому випадку, коли співвідношення ризик/користь неприйнятне або якщо ризики стають некерованими (рисунки 1, 2, 3).

Навіщо управляти ризиками?

Якщо не управляти ризиками ЛЗ це призведе до кризи, яка:

- для населення - відіб'ється на здоров'ї всього населення або окремих його популяцій/представників;
- для регуляторного органу - «втрата обличчя», відповідальність;
- для компаній - відповідальність і фінансові втрати, зниження продажів, скорочення працівників, зниження конкурентоспроможності, недовіра у населення до фарміндустрії.

Управління ризиками стає єдиним способом вирішення проблеми після ідентифікації важливого ризику, що підтверджено реаліями життя:

- Таміфлю - ризик суїцидів у підлітків;
- Селлсепт - ризик аномалій розвитку у плоду;
- Мультак - ризик тяжкої гепатотоксичності, що загрожує необхідністю пересадки печінки;
- Акомплія - ризик суїцидів.

Система управління ризиками з фармаконагляду - вид діяльності з фармаконагляду, спрямований на ідентифікацію, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу, включаючи оцінку ефективності цих заходів (наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898).

Станом на сьогодні європейське законодавство передбачає наступні нововведення в системі управління ризиками

- План управління ризиками (ПУР) обов'язковий для всіх нових заявок, під час переєстрації, якщо ЛЗ вже має ПУР, на вимогу регуляторного органу, якщо існує ризик, що може вплинути на співвідношення користь/ризик, а також у разі значних змін у чинному реєстраційному свідоцтві:
 - нова лікарська форма;
 - новий шлях введення;
 - новий виробничий процес для біотехнологічних ЛЗ;
 - педіатричні свідчення;
 - інші важливі зміни показань до застосування.
- ПУР повинен бути пропорційний ризикам.
- Оцінки безпеки та ефективності ЛЗ.
- Проведення післяреєстраційних досліджень з безпеки може бути умовою реєстрації.
- Проведення післяреєстраційних досліджень з ефективності може бути умовою реєстрації.
- Необхідність контролювати результативність заходів з управління ризиками.
- Резюме ПУР публікується.
- Нове визначення ПУР.

План управління ризиками

План управління ризиками надається у модулі 1 п. 1.8.2 заявки на отримання торгової ліцензії (ТЛ), таблиця 1.

Особлива увага в плані управління ризиками приділяється:

- популяціям, які не брали участі в клінічних дослідженнях (діти, літні люди, пацієнти з імунодефіцитом, включаючи пацієнтів з пересадженими органами, тощо);
- потенційній шкоді від передозування;
- потенціалу для передачі збудника інфекції;
- потенціалу для зловживання у протиправних цілях;
- потенціалу для медичних помилок;
- спеціальним педіатричним питанням (проблеми, ідентифіковані в планах педіатричних досліджень; потенційне педіатричне застосування за незареєстрованими показаннями);
- потенціалу для застосування ЛЗ за незареєстрованими показаннями;
- планам післяреєстраційних досліджень ефективності.

Особливі вимоги до ПУР у деяких ситуаціях (Module V GVP)

При реєстрації:

- генеричних ЛЗ;
- гібридних ЛЗ або фіксованих комбінацій;
- ЛЗ, на який заявник вже має реєстраційне свідоцтво, чинне 10 років;
- за процедурами «Інформована згода» та «Добре вивчене медичне застосування» (рисунки 4, таблиця 2).

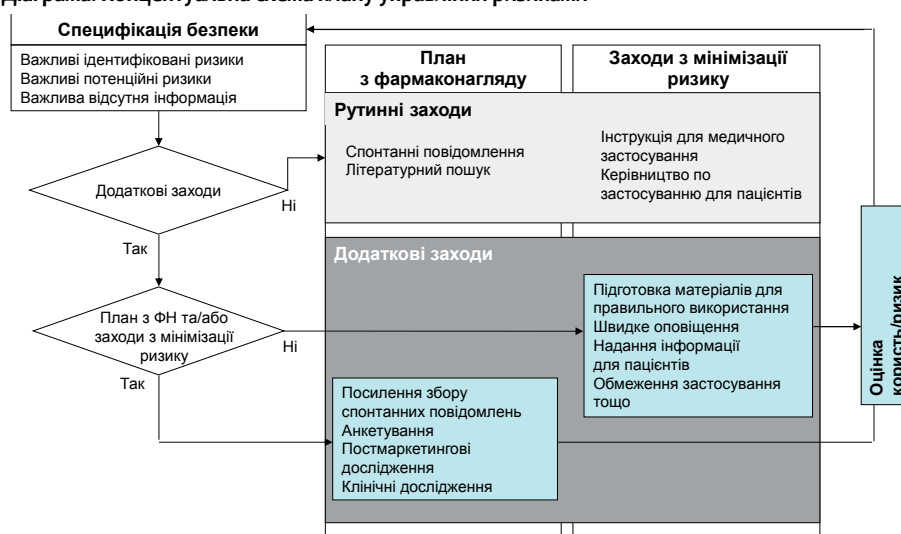
Стадії управління ризиками

- Характеристика повного профілю безпеки ЛЗ включно з тим, що відомо і що невідомо.
- Планування діяльності з фармаконагляду для визначення характеру ризиків та ідентифі-

Таблиця 1. Структура плану управління ризиками (ПУР)

Належна Практика Фармаконагляду, модуль 5 «Системи управління ризиками»	
ЧАСТИНА I	Загальна інформація
ЧАСТИНА II	Специфікація з безпеки, що складається з 8 модулів
ЧАСТИНА III	План з фармаконагляду
ЧАСТИНА IV	Плани постреєстраційних досліджень ефективності
ЧАСТИНА V	Заходи з мінімізації ризиків (включаючи оцінку результативності заходів з управління ризиками)
ЧАСТИНА VI*	Резюме плану управління ризиками
ЧАСТИНА VII	Додатки

Діаграма. Концептуальна схема плану управління ризиками



кації нових ризиків, а також поповнення загальних знань щодо профілю безпеки ЛЗ.

- Планування та реалізація заходів з мінімізації та пом'якшення ризиків, а також оцінка їх дієвості (діаграма).

Стандартні (рутинні) види дій з мінімізації ризиків:

- маркування;
- мінімізація кількості лікарських форм ЛЗ в упаковці;
- визначення правового статусу ЛЗ;

Таблиця 2. Зведена таблиця вимог до ПУР для нових заявок (Module V GVP)

ТИП ЗАЯВКИ	I	SI	SII	SIII	SIV	SV	SVI	SVII	SVIII	III	IV	V	VI	VII
НОВА ДІЮЧА РЕЧОВИНА	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
БІОСИМІЛЯР	√		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ІНФОРМОВАНА ЗГОДА	√	√	√	√	√	√	√	√	√	*	*	√	*	√
ГЕНЕРИК	√								√	*	*	√	*	√
ГІБРИД	√	√	^	^	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ	√	√	^	^	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
ДОБРЕ ВИВЧЕНЕ МЕДИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ	√	√				√	√	√	√	√	√	√	√	√
ОДНАКОВО ДІЮЧА РЕЧОВИНА	√	√	*	*	*	√	√	√	√	√	√	√	√	√

^ Може не враховуватися за певних умов

* Модифіковані вимоги



- внесення відповідної інформації до інструкції для медичного застосування або до листка-вкладиша.

Додатковими заходами з управління ризиками є інформування населення та навчання фахівців.

Додаткові заходи з управління ризиками: контроль поставок

- Обмежені поставки тільки в певні установи (наприклад, лікарні).
- Постачання тільки певним лікарям.
- Підтвердження відпуску про-

дукції для кожної поставки.

- Аудит записів пацієнтів.
- Відпуск ЛЗ тільки пацієнтам, які можуть застосовувати його безпечно.
- Застосування у пацієнтів тільки за наявності лабораторного контролю.

Підходи до мінімізації ризиків в Україні

- Включення планів управління ризиками до реєстраційних/перереєстраційних матеріалів.
- Публікація адресованих лікарям листів з новою інформацією про безпеку.
- Інформування медичної гро-

мадськості та громадян з питань безпеки ЛЗ у спеціальних і популярних виданнях (<http://www.dec.gov.ua/фармаконагляд>; рубрика «Ефективність та безпека ліків» у газеті «Ваше здоров'я»).

- Розробка і проведення тренінгів з управління ризиками серед заявників і лікарів (тренінговий курс «Управління ризиками», «Безпека застосування АРТ»).
- Створення нормативної бази, яка передбачає використання потенціалу фахівця – клінічного провізора в процесі моніторингу ефективності та безпеки ЛЗ у стаціонарах лікувальних закладів (наказ МОЗ України від 24.07.2009 № 531 «Про затвердження порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я»).
- Розробка інформаційної технології моніторингу безпеки ЛЗ.
- Прийняття регуляторних рішень щодо внесення змін і доповнень до інструкції для медичного застосування, обмеження застосування ЛЗ, тимчасового припинення обігу ЛЗ або припинення дії реєстраційного свідоцтва (таблиця 3).

Таблиця 3. Приклади вжитих заходів з мінімізації ризику в Україні

Рік	Назва ЛЗ	Рішення
1996	Фенацетин	Заборонено медичне застосування
1996	Циметидин	Заборонено медичне застосування
1999	Гемодез	Заборонено медичне застосування
2001	Фенілбутазон (бутадіон)	Обмежено медичне застосування
2002	Гентаміцин	Обмежено медичне застосування
2003	Нітрофуран (фурацилін)	Заборонено медичне застосування таблетованих форм перорально
2003	Нітрофуран	Обмежено медичне застосування
2003	Препарати, що містять кава-кава	Заборонено медичне застосування
2003	Дезинтоксикаційні розчини, що містять низькомолекулярний полівінілпіролідон	Обмежено медичне застосування
2005	Метамізол натрію (анальгін)	Обмежено медичне застосування
2005	Рофекоксиб (рофіка, денебол)	Обмежено медичне застосування
2006	Тіоридазин (сонапакс, ридазин)	Обмежено медичне застосування
2006	Еуфілін	Заборонено медичне застосування лікарських форм, що містять стабілізатор етилендіамін
2007	Препарати озельтамівіру (таміфлю)	Вказані особливості застосування
2007–2008	Препарати німесулід	Обмежено медичне застосування
2009	Римонабант (акомплія)	Заборонено медичне застосування
2009	Ефалізумаб (раптіва)	Заборонено медичне застосування
2009	Комбіновані препарати, що містять німесулід і парацетамол, для системної дії	Заборонено медичне застосування
2010	Сибутрамін	Заборонено медичне застосування
2010	Розиглітазон	Заборонено медичне застосування
2012	Триметазидин	Обмежено медичне застосування
2012	Кальцитонін	Обмеження медичного застосування розчину для ін'єкцій і заборона застосування лікарської форми спрей назальний
2013	Толперізон	Розглядається питання обмеження медичного застосування

За результатами проведеної експертизи було внесено зміни і доповнення до інструкції для медичного застосування: 2011 р. – 1973 ЛЗ; 2012 р. – 1597 ЛЗ (детальна інформація – на сайті Державного експертного центру МОЗ України).

Приклади вжитих заходів з мінімізації ризику в Україні

1. Компанія «Елі Ліллі енд Компані» – важлива інформація з безпеки засобу Страттера (атомоксетин) – підвищення артеріального

тиску і частоти серцевих скорочень.

2. Компанія Astellas Pharma Europe – важливі рекомендації з мінімізації ризиків при застосуванні мазі Протопік (такролімус) (0,03% і 0,1%).

3. Компанія ТОВ «Санофі-Авентіс Україна» – важливі рекомендації фахівцям охорони здоров'я з мінімізації ризиків з боку печінки і серцево-судинної системи, а також з обмеження використання Мультак® (дронедарон).

4. Компанія «Новартис» – звернення до фахівців охорони здоров'я щодо посилення моніторингу стану серцево-судинної системи після початку застосування препарату Гілен (фінголімод) у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом.

Підходи до мінімізації ризиків у системі охорони здоров'я

У контексті здійснення фармаконагляду впровадження системи управління ризиками в системі охорони здоров'я шляхом:

- проведення моніторингу ефективності та безпеки ЛЗ в установах охорони здоров'я;
- виявлення, вивчення та аналізу випадків ПР ЛЗ;
- виявлення, вивчення, розробки та впровадження заходів із мінімізації медичних помилок;
- виявлення груп і факторів ризику виникнення ПР ЛЗ;
- виявлення результатів взаємодії ЛЗ.

Проведення моніторингу ефективності та безпеки ЛЗ в установах охорони здоров'я можливе за наявності спеціаліста – клінічного провізора, який здійснював би цей процес, та інформаційної техноло-



гії, яка дозволила б ефективно проводити моніторинг.

Клінічна фармація відрізняється від фармації переміщенням фокусу з лікарського засобу на окремого пацієнта чи когорту людей, які застосовують цей лікарський засіб.

Потенціал моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарах лікувальних закладів у контексті управління ризиками

- Визначення частоти ПР.
- Оцінка співвідношення користь/ризик ЛЗ.
- Виявлення факторів і груп ризику, що сприяють виникненню ПР ЛЗ.

- Виявлення медичних помилок, у тому числі тих, що стали причиною виникнення ПР, їх вивчення і розробка підходів до мінімізації.
- Проведення різних видів аналізу (ABC, VEN тощо).

Роль клінічного провізора у здійсненні моніторингу стаціонарів

Моніторинг безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарі проводить клінічний провізор (наказ МОЗ України від 24.07.2009 № 531 «Про затвердження порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я»).

Висновки

Консолідація зусиль регуляторних та експертних органів, медичної громадськості, заявників, використання існуючого кадрового і технічного потенціалу системи охорони здоров'я – умови, що спри-

ють управлінню ризиками в системі охорони здоров'я, однак:

- управління ризиком не означає його «викорінення»;
- у багатьох випадках неможливо отримати користь від засто-

сування препарату без якогось прийняттого ризику.

Тому ЛЗ вважається безпечним, якщо має прийнятні ризики і підтверджену користь від застосування. **Фк**