

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 615.065-053.2

Н.В. Верлан^{1,2}, Е.О. Кочкина², А.В. Кочкин¹, Л.В. Охремчук¹, А.В. Попадюк²

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия² ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области», Иркутск, Россия

Проведен анализ случаев неблагоприятных лекарственных реакций у детей. За 2009–2015 гг. в региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств по Иркутской области зарегистрировано 95 наблюдений. В 21,4 % случаев развивались сочетанные поражения. Частыми проявлениями были кожные аллергические реакции: в 36,8 % случаев – у детей до 3 лет, в 31,6 % – у детей от 3 до 18 лет. В 14,7 % случаев регистрировались тяжелые аллергические реакции: острая крапивница, ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз. Отсутствие терапевтического эффекта отмечено в 36,8 % случаев.

Ключевые слова: дети, лекарственные реакции, лекарственные средства, мониторинг безопасности, нежелательные побочные реакции

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL MONITORING OF DRUG SAFETY IN PEDIATRICS

N.V. Verlan^{1,2}, E.O. Kochkina², A.V. Kochkin¹, L.V. Okhremchuk¹, A.V. Popadyuk²¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia² Center of Quality Control and Drug Certification of Irkutsk Region, Irkutsk, Russia

The 95 cases of adverse drug reactions in children were registered in the Centre of Drug Safety Monitoring of Irkutsk Region from 2009 to 2015. In 21.4 % of cases, the coexistent affections developed. Children were allergic three times more often than adults. In 14.7 % of cases severe allergic reactions were registered. Most often allergies occurred after taking immunotropic (62.2 %), antimicrobial (16.2 %) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (10.8 %).

10.5 % of cases concerned inefficient drug use in children under 3 years; and 36.8 % of cases concerned children aged 3 to 18 years. The following risk factors of inefficient antibiotic therapy in children with urinary system infections were determined: the duration of the disease up to 5 years, isolation of two or more infectious agents and concomitant infections of upper and lower urinary tract.

Adverse drug reaction occurred more often when more than three drugs were prescribed at the same time. Such cases were generally registered in patients with infectious diseases and epilepsy. Risk of adverse reaction increased with the off-label drug use. Introduction of monitoring methods and prediction algorithms allowing to reveal with high probability and to prevent adverse drug reactions in children improved efficiency and quality of pharmacotherapy.

Key words: children, drug reaction, drugs, safety monitoring, adverse drug reaction

ВВЕДЕНИЕ

Безопасность фармакотерапии имеет важное значение в работе любого врача, но особую роль она играет в практике педиатра [1, 2, 3, 4, 5]. Дети являются одной из уязвимых групп пациентов. Недостаточное количество исследований с участием детей приводит к назначению лекарств не по зарегистрированным показаниям (off-label) и к назначению нелегализованных (unlicensed) лекарственных средств (ЛС) [1, 3, 4, 5]. Особенно часто в детском возрасте нелегализованные препараты применяются у пациентов с различными проявлениями иммуносупрессии: у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении; у детей с первичным иммунодефицитом, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией, обширной термической травмой [6, 7].

Выявление и регистрация неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарственных препаратов, обработка и применение полученных данных являются неотъемлемым фактором обеспечения безопасности фармакотерапии в педиатрической практике. Внедрение методов мониторинга, алгоритмов прогнозирования НПР, позволяющих с большей степенью вероятности выявлять и предотвращать неблагоприятные реакции ЛС у детей, повышает эффективность и качество фармакотерапии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация фармакотерапии в педиатрической практике путем повышения эффективности мониторинга безопасности лекарственных средств на основании анализа нежелательных лекарственных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовались методы документального, сравнительного, статистического, логического и системного анализа данных.

Объектами исследования являлись: карты извещения на НПР ЛС у детей; нормативно-правовая база, регламентирующая деятельность по мониторингу безопасности лекарственных средств.

Исследование проведено на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области (РЦМБЛС). Проанализировано 95 сообщений о НПР, зарегистрированных у детей, получавших лечение в медицинских учреждениях Иркутской области за период с 2009 по 2015 гг. Для определения причинно-следственной связи «лекарство – НПР» проводили клинико-фармакологический анализ для констатации причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с назначенной фармакотерапией.

Полученные данные подвергались статистической обработке. При анализе результатов вычислялись относительные частоты исследуемых признаков. Парное сравнение частот проводилось с помощью критерия χ^2 для долей с включением поправки Йейтса на непрерывность. Различие между исследуемыми параметрами считали значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в течение 2009–2015 гг. в РЦМБЛС было зарегистрировано 95 случаев развития НПР у детей. Возраст наиболее часто является предметом внимания многих исследователей и рассматривается как фактор риска НПР [1, 3, 4, 6, 8]. Так, у детей в раннем периоде жизни существуют физиологические особенности, в частности – незрелость метаболизма, низкая активность ферментов биотрансформации, что, собственно, и увеличивает вероятность развития НПР [8, 9, 10]. В нашем исследовании возраст также был значимым элементом прогнозирования недифференцированных осложнений лекарственной терапии при использовании иммуноотропных и антипиретических препаратов ($p < 0,05$ в сравнении с группой взрослых больных). При этом у части пациентов отмечалось развитие сочетанных поражений (в 21,4 % случаев). В старшей возрастной группе (от 3 до 18 лет) было зарегистрировано 57 проявлений лекарственной токсичности. Обращает на себя внимание тот факт, что число случаев отсутствия терапевтического эффекта

ЛС составило 36,8 %. У пациентов возрастной группы до 3 лет аналогичные наблюдения отмечены только в 10,5 % случаев.

Аллергические реакции (АР) у детей встречались в 3 раза чаще, чем у взрослых. В 14,7 % случаев проявлений НПР в детском возрасте были зарегистрированы тяжелые аллергические реакции: острая крапивница и/или ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз. У одного ребенка специалисты наблюдали анафилактический шок. Анализ случаев лекарственной аллергии, связанных с применением ЛС, показал, что наиболее часто аллергические реакции отмечались при назначении иммуноотропных (62,2 %) и антимикробных (16,2 %) препаратов, нестероидных противовоспалительных средств (10,8 %).

Неблагоприятный ответ был значимо связан с возрастом ребенка (младше 3 лет), назначением ЛС без соблюдения требований инструкций и отягощенным лекарственным анамнезом ($p < 0,05$) (табл. 1).

При одновременном назначении нескольких ЛС встречаемость НПР была значимо выше. Это наблюдалось, как правило, при патологии, требующей многокомпонентной терапии (инфекционные заболевания, эпилепсия). Риск нежелательных реакций возрастает при использовании ЛС лекарственных средств off-label.

При анализе клинических данных с назначением стартовой антибактериальной терапии (АБТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у детей в возрасте старше 7 лет было выявлено, что такие наблюдения обычно регистрировалась при назначении препаратов группы цефалоспоринов III поколения. В структуре ИМВП у детей и подростков региона преобладают хронические формы (около 75 %), предполагающие многократные госпитализации и повторные курсы АМП, что, видимо, способствует развитию резистентности уропатогенов. Можно предположить, что это связано с региональными особенностями клинических проявлений инфекций мочевыделительной системы у детей, проживающих в Иркутской области.

Кроме того, у госпитализированных пациентов часто выявляется сочетание инфекции верхних и нижних отделов МВП, что предполагает проведение повторных инвазивных процедур (цистографии, цистоскопии), в результате которых возможно инфицирование госпитальными штаммами возбудителей, которые заменяют собственную микрофлору

Таблица 1
Факторы риска неблагоприятных побочных реакций при назначении иммуноотропных препаратов в педиатрической практике

№ п/п	Признак	НПР (n = 23)	Группа сравнения (n = 20)	p
1	Младшая возрастная группа (до 3 лет)	17 (73,9 %)	7 (35,0 %)	< 0,01
2	Наличие фонового заболевания	4 (17,4 %)	2 (10,0 %)	> 0,05
3	Отягощенный лекарственный анамнез	14 (60,9 %)	6 (30,0 %)	< 0,05
4	Несоблюдение требований инструкции	18 (78,3 %)	9 (45,0 %)	< 0,05
5	Отсутствие возрастных дозировок	15 (65,2 %)	2 (10,0 %)	> 0,05

Таблица 2

Факторы, оказывающие влияние на эффективность антибактериальной терапии при инфекциях мочевыводящих путей у детей

№ п/п	Признак	Группа наблюдения (неэффективность АБТ) (n = 12)	Группа контроля (n = 18)
1	Возраст	11, 5 ± 1,2	9,2 ± 0,4*
2	Длительность заболевания	5,6 ± 2,0	1,7 ± 0,4*
3	Выделение двух и более уропатогенов	7 (58,3 %)	2 (11,1 %)*
4	Сочетание инфекции верхних и нижних отделов МВП	10 (83,3 %)	4 (22,2 %)*

Примечание. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$.

макроорганизма и в большинстве случаев являются резистентными к стандартным схемам АБТ.

У детей и подростков Иркутской области отмечается высокая частота выделения уропатогенов семейства *Enterobacteriaceae* (таких, как *Klebsiella* spp.), резистентных к цефалоспорином II–III поколения, и энтерококка, который обладает природной устойчивостью к антибиотикам данного класса. У 15 % пациентов с хроническими формами ИМП отмечается высокая частота выделения двух и более возбудителей, что также может являться причиной неудач эмпирической АБТ. Чувствительность таких возбудителей к антимикробным препаратам трудно прогнозируема, поскольку зависит от ряда факторов, в частности, от видовых и приобретенных особенностей внутрибольничных штаммов микроорганизмов.

По результатам проведенного анализа установлены следующие факторы риска неэффективности антибактериальной терапии у детей с инфекциями мочевой системы: длительный анамнез заболевания (в среднем 5 лет), выделение двух и более возбудителей, наличие сочетанной инфекции верхних и нижних отделов МВП (табл. 2).

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что лекарственные осложнения могут быть определяющим фактором, от которого зависит результат лечения. Для детальной оценки особенностей реагирования пациентов на медикаментозные воздействия в педиатрической практике необходимо анализировать лекарственный анамнез, избегать полипрагмазии и придерживаться инструкций.

В рамках мониторинга безопасности лекарственных средств целесообразно совершенствовать систему сбора информации, интерпретации результатов с помощью электронной базы данных, развивать тесное сотрудничество специалистов для повышения ответственности последних.

Контроль качества, эффективности и безопасности лекарственных средств является одной из приоритетных задач в системе здравоохранения в настоящее время. Изучение лекарственно-индуцированных реакций – важный элемент функциональной состоятельности медицинской науки и практического здравоохранения. Внедрение и совершенствование системы мониторинга безопасного использования лекарственных препаратов в педиатрической практике может быть инструментом повышения качества медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Белоусов А.А., Грацианская А.Н. Клинические исследования в клинической практике // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 22–23.
Belousov AA, Gratsianskaya AN (2008). Clinical studies in clinical practice [Klinicheskie issledovaniya v klinicheskoy praktike]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, (2), 22-23.
2. Белоусов А.А., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
Belousov AA, Kukes VG, Lepakhin VK, Petrov VI (2014). Clinical pharmacology. National guideline [Klinicheskaya farmakologiya. Natsional'noe rukovodstvo], 976.
3. Верлан Н.В., Рыбалко М.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Гуменникова Е.Н. Проблемы мониторинга безопасного использования лекарственных средств // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – № 6. – С. 113–114.
Verlan NV, Rybalko MV, Dvoynikova NA, Kochkina EO, Gumennikova EN (2013). Problems of drug safety monitoring [Problemy monitoringa bezopasnogo ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, (6), 113-114.
4. Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Двойникова Н.А., Рыбалко М.В., Попадюк А.В. Проведение мониторинга безопасности лекарственных средств // Вестник Бурятского государственного университета. Серия: Медицина, фармация. – 2014. – Вып. 12. – С. 13–16.
Verlan NV, Kochkina EO, Dvoynikova NA, Rybalko MV, Popadyuk AV (2014). Drug safety monitoring [Provedenie monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh sredstv]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina, farmatsiya*, 12, 13-16.
5. Доскин В.А., Запрудов А.М. Анализ современных проблем клинической фармакологии и фармакотерапии в педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 3. – С. 5–11.
Doskin VA, Zaprudov AM (2012). Analysis of modern problems of clinical pharmacology and pharmacotherapy in pediatrics [Analiz sovremennykh problem klinicheskoy farmakologii i farmakoterapii v pediatrii]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*, (3), 5-11.
6. Косенко В.В., Глаголев С.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. – 2012. – № 5. – С. 25–26.

Kosenko VV, Glagolev SV (2012). Organization of the safety monitoring system of registered drugs in the Russian Federation [Organizatsiya sistemy monitoringa bezopasnosti zaregistrovannykh lekarstvennykh preparatov v Rossiyskoy Federatsii]. *Vestnik Roszdravnadzora*, (5), 25-26.

7. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Фармакоэкономика. – 2014. – № 1. – С. 26–31.

Kostyleva MN, Belousov YuB, Gratsianskaya AN, Postnikov SS (2014). Assessment of drug therapy safety in clinical practice [Otsenka bezopasnosti lekarstvennoy terapii v klinicheskoy praktike]. *Farmakoeconomika*, (1), 26-31.

8. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. – М.: Медицина, 2007. – 272 с.

Tatochenko VK (2007). To a pediatrician for every day (annual guidelines) [Pediатру na kazhdy den'], 272.

9. Шабалов Н.П. Детские болезни. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 63 с.

Shabalov NP (2007). Childhood diseases [Detskie bolezni], 63.

10. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N et al. (2012). Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalized children: international multicentre study. *Eur. J. Clin. Pharmac.*, 68 (5), 801-810.

Сведения об авторах Information about authors

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: rcmbis@mail.ru)

Verlan Nadezhda Vadimovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Head of the Regional Center of Drug Safety Monitoring (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: rcmbis@mail.ru)

Кочкина Елена Олеговна – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (664040, г. Иркутск, ул. Тухачевского, 3; тел.: 8 (3952) 44-89-52)

Kochkina Elena Olegovna – Candidate of Medical Sciences, Clinical Pharmacologist of the Regional Center of Drug Safety Monitoring (664040, Irkutsk, Tukhachevskogo str., 3; tel.: (3952) 44-89-52)

Кочкин Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (e-mail: cnilland@mail.ru)

Kochkin Aleksandr Victorovich – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (e-mail: cnilland@mail.ru)

Охремчук Людмила Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (e-mail: ohremchuk-ljudmila@rambler.ru)

Okhremchuk Lyudmila Vasilyevna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (e-mail: ohremchuk-ljudmila@rambler.ru)

Попадюк Анна Викторовна – клинический фармаколог Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств

Popadyuk Anna Viktorovna – Clinical Pharmacologist of the Regional Center of Drug Safety Monitoring