

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 615.2/.3:35.078.3

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

ОПЫТ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ 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

Анализ работы по выявлению и регистрации осложненной лекарственной терапии в медицинских учреждениях Иркутской области показал, что частота нежелательных лекарственных реакций у стационарных больных старше 60 лет составляет от 10 до 25 %. В пожилом возрасте особое место занимают нарушения функции желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции при назначении кардиоваскулярных лекарственных препаратов, а также антибактериальных и противоглаукомных средств.

Ключевые слова: мониторинг безопасности, лекарство, нежелательная побочная реакция

OUR EXPERIENCE OF MONITORING OF DRUGS SAFETY IN GERONTOLOGICAL PRACTICE

N.V. Verlan^{1,2}, E.O. Kochkina², A.V. Popadyuk²¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia² Center of quality control and certification of medicines, Irkutsk, Russia

The analysis of work on identification and registration of complications of medicinal therapy in medical institutions of the Irkutsk region showed that the frequency of undesirable medicinal reactions at inpatients is more senior than 60 years makes from 10 % to 25 %.

At advanced age the special place is taken by dysfunction of a digestive tract and allergic reactions at purpose of cardiovascular medicines, and also antibacterial and the antiglaucomous medicines.

The number of cases of absence of therapeutic effect of PM in this age group made 18,9 %, reactions from the digestive tract – 15,5 % of cases, thus in 6,5 % pseudomembranous colitis was registered. It is established that risk factors of emergency of such reaction were the background pain or depressive syndrome, accompanying application of more than three drugs and absence of the scheme of a titration of dosages.

Key words: safety monitoring, medicine, undesirable collateral reaction

ВВЕДЕНИЕ

Осложнения фармакотерапии в наши дни являются одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Это связано с внедрением в клиническую практику большого количества инновационных препаратов, нерациональным их применением, наличием на фармацевтическом рынке некачественной и фальсифицированной продукции, а также с недостатками системы регулирования обращения лекарственных средств (ЛС), в том числе мониторинга безопасности лекарственных средств [2, 4].

В настоящее время информация о характере нежелательных побочных реакций (НПР) лекарственных средств, зарегистрированных на территории Российской Федерации, ограничена.

По отечественным данным частота развития медикаментозных осложнений при амбулаторном лечении больных составляет 10–20 %. У пациентов, находящихся в стационаре, нежелательные побочные реакции ЛС возникают в 17–30 % случаев [1, 2, 4].

Выявление всего спектра побочных эффектов любого ЛС, определение возрастных особенностей

реагирования на фармакотерапию возможно только в процессе широкого применения конкретного препарата в медицинской практике, поскольку регистрационные исследования ограничены по сроку, нередко проводятся в условиях монотерапии, в них участвует ограниченное количество пациентов, которые соответствуют жестким критериям включения в исследование [10]. Результаты клинических исследований показывают, что частота нежелательных лекарственных реакций у стационарных больных старше 60 лет составляет от 10 до 25 %, что в 2–3 раза выше, чем у молодых пациентов [3].

В связи с этим повышение эффективности системы мониторинга безопасности ЛС с целью уменьшения осложнений лекарственной терапии, в том числе у пациентов разных возрастных категорий, является актуальной проблемой, что определило выбор темы, постановку цели и задач настоящего исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить особенности проявлений нежелательных побочных реакций при фармакотерапии

больных пожилого возраста в медицинских учреждениях Прибайкалья.

Были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить структуру нежелательных побочных реакций в пожилом возрасте, регистрируемых в медицинских учреждениях Иркутской области.

2. Определить основные группы лекарственных препаратов, вызывающих осложнения фармакотерапии у пожилых пациентов.

3. Выявить особенности проявлений неблагоприятных лекарственных реакций, регистрируемых в геронтологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре клинической фармакологии (заведующая – профессор Н.В. Верлан) ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (ректор – профессор В.В. Шпрах), на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) Иркутской области, который функционирует в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» (ЦККСЛ ИО, директор – Т.В. Окунь). Были использованы методы активного мониторинга и спонтанных сообщений [11].

Для учета НПР применена специальная форма-извещение, в которой изложена следующая информация:

1) о специалисте, направившем сообщение (ФИО, должность и место работы, адрес медицинского учреждения);

2) о пациенте (возраст, пол, данные аллергоанамнеза и др.);

3) о подозреваемом лекарственном препарате (торговое, международное непатентованное название, производитель, серия, доза и др.);

4) обо всех других лекарственных препаратах, включая препараты, использованные больными для самолечения (торговое, международное непатентованное название, путь введения, начало/конец терапии);

5) о неблагоприятной побочной реакции (симптомы, время появления НПР, лечение, исход, критерий серьезности);

6) другая значимая информация (данные анамнеза, сопутствующая патология, результаты лабораторных и других видов исследования).

Заполненная специалистами медицинских учреждений форма направлялась в Региональный центр по электронной почте или по факсу. В случае выявления серьезной НПР сообщение направлялось не позднее 1 рабочего дня, в случае выявления НПР, не относящейся к разряду серьезных, – в течение 5–7 рабочих дней.

Поступающие в РЦ МБЛС данные о НПР подвергались верификации и анализу. При необходимости для уточнения информации о подозреваемом лекарственном препарате, пациенте, исходе НПР и др. осуществлялась связь с лицом, заполнившим карту-извещение, или с ответственным по вопросам безопасности ЛС лечебного учреждения, где была выявлена НПР.

Для определения причинно-следственной связи «лекарство – НПР» проводился дифференциальный

диагноз с целью получения аргументов причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией. При оценке степени достоверности причинно-следственной связи между возникшей реакцией и принимаемым пациентом лекарственным препаратом использовали шкалу Наранжо и классификацию степеней достоверности причинно-следственной связи «Лекарство – НПР» ВОЗ [9]. Проанализировано 798 сообщений о НПР, зарегистрированных в медицинских учреждениях Иркутской области.

В качестве юридической основы для работы использованы Федеральные законы, нормативно-правовые акты МЗ РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств [6, 7, 8].

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

Из 798 извещений о НПР 67 % (533) случаев приходится на извещения о лекарственных осложнениях у женщин, 33 % (265) – у мужчин (табл. 1). Средний возраст составил $51,4 \pm 0,8$ года (у мужчин – $47,4 \pm 1,5$ года, у женщин – $53,4 \pm 0,9$ года; $p < 0,05$).

Таблица 1
Гендерное и возрастное распределение неблагоприятных побочных реакций на лекарственную терапию

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
< 5 лет	25	9,4 %	13	2,4 %	38	4,8 %
5–20 лет	19	7,2 %	23	4,3 %	42	5,3 %
21–35 лет	38	14,3 %	83	15,6 %	121	15,2 %
36–56 лет	79	29,8 %	132	24,8 %	211	26,4 %
57–70 лет	50	18,9 %	153	28,7 %	203	25,4 %
71–78 лет	35	13,2 %	87	16,3 %	122	15,3 %
79–81 год	9	3,4 %	17	3,2 %	26	3,3 %
> 81 года	10	3,8 %	25	4,7 %	35	4,4 %
Всего	265	100 %	533	100 %	798	100 %

Относительная частота НПР в возрастных группах до 20 и 36–56 лет была выше у мужчин, а в возрасте 57–70 лет – у женщин ($p < 0,05$).

Наличие фоновых заболеваний, не связанных с назначением ЛС, в отношении которого имелись предположения в возникновении НПР, зарегистрировано в 195 сообщениях (24,4 %). При этом не наблюдалось гендерных различий, за исключением более высокой частоты хронической обструктивной болезни легких у мужчин (1,9 % и 0,2 % соответственно; $p < 0,05$) и сахарного диабета у женщин (3,9 % и 2,8 % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 2

Факторы риска неэффективности терапии при назначении гипотензивных препаратов у пациентов геронтологического возраста

Факторы	Группа наблюдения (n = 56)		Группа сравнения (n = 20)		p
	абс.	%	абс.	%	
Фоновый болевой или депрессивный синдром	30	53,6 %	6	19,4 %	p < 0,05
Комбинация с препаратами, влияющими на осмолярность плазмы	10	17,9 %	2	6,5 %	p > 0,05
Сопутствующее применение 3 и более медикаментов	54	96,4 %	15	48,4 %	p < 0,01
Отсутствие схемы титрации дозировок	44	78,6 %	6	19,4 %	p > 0,01

Более чем в половине проанализированных случаев (58,8 %) отмечено одно фоновое заболевание, 2–3 диагноза регистрировались в 29,5 % извещений, высокая коморбидность, 5 и более заболеваний отмечены в 12,7 % извещений.

Наибольшее число нежелательных реакций и случаев терапевтической неэффективности ЛС выявлено у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) – в 30,5 % случаев. Число случаев отсутствия терапевтического эффекта ЛС в этой возрастной группе составило 18,9 %, число случаев реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 15,5 %, при этом в 6,5 % случаев был зарегистрирован псевдомембранозный колит. Определенную часть осложнений у пациентов данной возрастной группы составляли реакции со стороны зрения. И, в то же время, среди лекарств, ставших причиной НПР у пациентов старшей возрастной группы, противогаукомные препараты занимают третью позицию (после средств, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую систему, и антимикробных препаратов).

Отдельно был рассмотрен тип НПР, который заключался в отсутствии эффекта на применение гипотензивных препаратов. Таких наблюдений в базе данных РЦ МБЛС Иркутской области – 56. Установлено, что факторами риска возникновения такой реакции явились фоновый болевой или депрессивный синдром, сопутствующее применение 3 и более ЛС и отсутствие схемы титрации дозировок (табл. 2).

Среди лекарств, ставших причиной НПР у пациентов пожилого возраста, второе место занимают антимикробные препараты. Анализ осложнений антибактериальной терапии показал, что при врачебном контроле регистрировался целый спектр НПР (табл. 3).

Таблица 3

Структура НПР, зарегистрированных при применении антимикробных препаратов у пациентов пожилого возраста

Характер НПР	Количество случаев	
	абс.	%
Кожные аллергические реакции	28	35,4
ЖКТ-реакции	19	24,0
Псевдомембранозный колит	21	26,6
Вегетативная симптоматика	7	8,9
Артралгии	2	2,5
Анафилактический шок	1	1,3
Проявления нейротоксичности	1	1,3
Всего	79	100

В ряде случаев оценить прогностическое влияние назначенных лекарственных средств представляется сложной задачей. Полученные данные свидетельствуют о том, что специалистам следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые регистрируется самый высокий процент НПР. Присутствие данных об аллергоанамнезе и полиморбидном статусе, многокомпонентной терапии также является фактором риска возникновения лекарственных осложнений.

Анализ данных, полученных в нашем исследовании, свидетельствует о том, что лекарственные осложнения чаще всего ассоциируются с возрастом, полом, наличием фоновых заболеваний и сопутствующей терапией. Для детальной оценки особенностей реагирования пациентов на медикаментозные воздействия необходимо анализировать лекарственный анамнез и избегать полипрагмазии.

Таким образом, специалистам необходимо обращать особое внимание на контроль безопасности фармакотерапии у пациентов старших возрастных групп, особенно при назначении кардиоваскулярных и антибактериальных лекарственных средств, так как использование этих групп лекарств сопровождается наибольшим количеством осложнений. Среди проявлений лекарственной токсичности в пожилом возрасте особое место занимают нарушения функции желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции.

Внедрение рекомендаций по предупреждению нежелательных побочных реакций – возможное решение проблемы уменьшения осложнений фармакотерапии у больных пожилого возраста и повышения качества медицинской помощи в геронтологической практике.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности; 2-е изд., испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
Astakhova AV, Lepakhin VK (2008). Drugs. Adverse drug reactions and control of safety [Lekarstva. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti; 2-e izd., ispr. i dop.], 256.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Вялков А.И., Воробьев П.А. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: рук-во для практикующих врачей. – М.: Бионика, 2002. – 368 с.

Belousov YB, Leonova MV, Belousov DY, Vyalkov AI, Vorobyev PA (2002). Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: guidelines for the practicing doctors [Osnovy klinicheskoy farmakologii i ratsional'noy farmakoterapii: ruk-vo dlya praktikuuyushchikh vrachey], 368.

4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарства в гериатрической практике // Фарматека. – 2008. – № 8 (162). – С. 13–19.

Belousov YB, Leonova MB (2008). Features of application of a medicine in geriatric practice [Osobennosti primeneniya lekarstva v geriatricheskoy praktike]. *Farmateka*, (8), 13-19.

5. Верлан Н.В., Рыбалко М.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Гуменникова Е.Н. Проблемы мониторинга безопасного использования лекарственных средств // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 113–114.

Verlan NV, Rybalko MV, Dvoynikova NA, Kochkina EO, Gumennikova EN (2013). Problems of monitoring of safe use of medicines [Problemy monitoringa bezopasnogo ispol'zovaniya lekarstvennykh sredstv]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, (6), 113-114.

6. 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). Carrying out the monitoring of safety of medicines [Provedenie monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh sredstv]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina, farmatsiya*, (12), 13-16.

7. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология»: Приказ № 575н от 02.11.2012 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

On the approval of procedure of administering medical aid on clinical pharmacology: Order N 575n d.d. 02.11.2012 of the Ministry of Health of the Russian Federation [Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilu «Klinicheskaya farmakologiya»: Prikaz № 575n ot 02.11.2012 Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii].

8. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ (с изменениями от 27.07.2010 г.).

On the circulation of drugs: Federal Law d.d. 12.04.2010 N 61-FZ (as revised in 27.07.2010) [Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv: Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 g. № 61-FZ (s izmeneniyami ot 27.07.2010 g.)].

9. Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ № 757н от 26.08.2010 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

On the approval of procedure of monitoring of safety of drugs for medical application, registration of side effects, unexpected adverse reactions at the use of drugs for medical application: Order N 757n d.d. 26.08.2010 of the Ministry of Health of the Russian Federation [Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, registratsii pobochnykh deystviy, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsiy, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsiy pri primenenii lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya: Prikaz № 757n ot 26.08.2010 Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii].

10. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Лепяхин Н.В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция – лекарственное средство»: метод. рекомендации. – М., 2008. – 14 с.

Khubiyeva MY, Yurgel NV, Lepakhin NV (2008). Determination of the degree of reliability of relationship of causal relationship “undesirable adverse drug reaction – drug” [Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi “nezhelatel'naya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo”: metod. rekomendatsii], 14.

11. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Глаголев С.В., Маликова А.В. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: Метод. рекомендации. – М., 2009. – 22 с.

Yurgel NV, Khubiyeva MY, Glagolev SV, Malikova AV (2009). Algorithm of interaction of participants of system of PV on the identification and work with spontaneous messages [Algoritm vzaimodeystviya uchastnikov sistemy farmakonadzora po vyyavleniyu i rabote so spontannymi soobshcheniyami: Metod. rekomendatsii], 22.

Информация об авторах Information of 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, Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: rcmbls@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: nadverlarlan@mail.ru)

Кочкина Елена Олеговна – клинический фармаколог Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (664040, г. Иркутск, ул. Тухачевского, 3; тел.: 8 (3952) 44-89-52; e-mail: rcmbls@mail.ru)

Kochkina Elena Olegovna – Clinical Pharmacologist of the Regional Center of Drug Safety Monitoring (664040, Irkutsk, ul. Tukhachevskogo, 3; tel.: +7 (3952) 44-89-52; e-mail: rcmbls@mail.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