

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Оригинальная статья | Original article



Применение метода спонтанных сообщений для оценки безопасности препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и парацетамола по данным периодических отчетов

А.В. Матвеев^{1,2,3}, Е.А. Егорова^{1,✉}, А.Е. Крашенинников^{2,4}, Е.И. Коняева¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, б-р Ленина, д. 5/7, Симферополь, 295006, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Егорова Елена Александровна** elena212007@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Высокая частота развития нежелательных реакций (НР) при использовании нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), их нерациональное и бесконтрольное применение с целью самолечения требуют постоянного обновления информации о профилях безопасности препаратов этой группы.

Цель работы: оценка величины сообщаемости, частоты и серьезности НР при применении препаратов группы НПВС, а также парацетамола на основании данных периодических обновляемых отчетов о безопасности (ПООБ), поступивших в автономную некоммерческую организацию «Национальный научный центр фармаконадзора».

Материалы и методы: объектами исследования были 104 ПООБ препаратов группы НПВС и парацетамола. Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) рассчитаны показатели потребления в пациенто-днях (patient-day, РТД), пациенто-годах (patient-years, РТУ), а также проведены анализ клинических проявлений и оценка серьезности НР, связанных с применением этих препаратов.

Результаты: общее количество РТД и РТУ для всех представителей группы НПВС и парацетамола, в том числе комбинированных препаратов, составило 1963750485 РТД или 5380138,3 РТУ. В ПООБ были представлены сведения о 459 НР, из них 304 (66,2% случаев) были отнесены к серьезным НР (СНР). Проведение сравнительного анализа частот НР, выраженных в показателе «НР/количество пациенто-лет» (индексы НР/РТУ и СНР/РТУ), для отдельных препаратов позволило выявить МНН с наиболее высокими показателями репортирования.

© А.В. Матвеев, Е.А. Егорова, А.Е. Крашенинников, Е.И. Коняева, 2022

Выводы: высокие показатели НР/PTY или СНР/PTY, свидетельствующие о лучшей репортируемости о НР для отдельных МНН, наблюдались для пироксикама, парацетамола, декскетопрофена и кетопрофена, а самые низкие показатели отмечены для комбинации ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол, а также для ацетилсалициловой кислоты и фенилбутазона. Таким образом, оценка показателей НР/PTY и СНР/PTY может быть рекомендована как унифицирующая для использования в анализе динамики репортирования для одного препарата или применяться для сравнения величины сообщаемости при сравнительном анализе с другими лекарственными препаратами.

Ключевые слова: нежелательные реакции; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; спонтанные сообщения; пациенто-единицы времени; фармаконадзор; безопасность; диклофенак; ацетилсалициловая кислота; парацетамол

Для цитирования: Матвеев А.В., Егорова Е.А., Крашенинников А.Е., Коняева Е.И. Применение метода спонтанных сообщений для оценки безопасности препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и парацетамола по данным периодических отчетов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):65–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Spontaneous Reporting Method Used for Safety Evaluation of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol Products, Based on Assessment of Data from Periodic Reports

A.V. Matveev^{1,2,3}, E.A. Egorova^{1,✉}, A.E. Krasheninnikov^{2,4}, E.I. Konyaeva¹

¹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol 295006, Russian Federation

² National Pharmacovigilance Research Center, 2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena A. Egorova** elena212007@rambler.ru

ABSTRACT

High rates of adverse drug reactions (ADRs) associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as well as their irrational and uncontrolled use for self-medication require continuous updating of information on safety profiles of these products.

The aim of the study was to assess the reporting rate, frequency, and severity of ADRs to NSAIDs and paracetamol products, based on data from periodic safety update reports (PSURs) submitted to the autonomous non-profit organisation “National Pharmacovigilance Research Centre”.

Materials and methods: the study covered 104 PSURs for NSAIDs and paracetamol products. Consumption levels were calculated in patient days (PTDs) and patient years (PTYs) for each international nonproprietary name (INN). The authors also analysed clinical manifestations and severity of ADRs.

Results: the total number of PTDs and PTYs for all NSAIDs and paracetamol products, including combination medicines, was 1 963 750 485 PTDs or 5 380 138.3 PTYs, respectively. The PSURs reported 459 ADRs, of which 304 (66.2%) were serious ADRs (SADR). The comparative analysis of ADR frequencies, expressed as the “ADR/PTY” ratio, for individual products, helped to identify INNs with the highest reporting rates.

Conclusions: high ADR/PTY and SADR/PTY values indicating better ADR reporting for some INNs, were observed for piroxicam, paracetamol, dexketoprofen, and ketoprofen, while the lowest values were observed for the "acetylsalicylic acid+caffeine+paracetamol" combination, acetylsalicylic acid, and phenylbutazone. Thus, the comparison of ADR/PTY and SADR/PTY ratios can be recommended as an inclusive approach both for analysis of reporting trends for individual products and for comparison of reporting rates of different medicinal products.

Key words: adverse drug reactions; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; spontaneous reports; patient-related units of time; pharmacovigilance; safety; diclofenac; acetylsalicylic acid; paracetamol

For citation: Matveev A.V., Egorova E.A., Krashennnikov A.E., Konyaeva E.I. Spontaneous reporting method used for safety evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol products, based on assessment of data from periodic reports. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):65–77. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-1-65-77>

Введение

Развитие нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных препаратов (ЛП) является достаточно частой и нередко потенциально предотвратимой причиной увеличения заболеваемости, продления сроков госпитализации и, как следствие, значительного повышения уровня затрат на систему здравоохранения [1]. Систематический обзор и метаанализ исследований (январь 1988 г. – август 2015 г.), посвященных изучению риска развития НР и госпитализаций при проведении фармакотерапии, позволил определить, что одной из наиболее частых причин развития НР является прием препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) пациентами пожилого и старческого возраста. Показатель госпитализаций при применении НПВС составил в различных исследованиях от 2,3 до 33,3% случаев [2]. Высокая частота развития НР при применении препаратов группы НПВС (7,33%, 95% доверительный интервал (ДИ) 5,78–9,26) была представлена также в перекрестном популяционном исследовании, проведенном с использованием данных Бразильского национального исследования доступности, использования и продвижения рационального применения лекарственных средств. Авторы исследования связывают высокие показатели частоты НР на фоне терапии НПВС с распространением самолечения и полипрагмазии, характерных при применении данных препаратов у различных категорий пациентов [3]. Мониторинг спонтанных сообщений о НР, зарегистрированных в центре медицинской помощи в рамках осуществления программы фармаконадзора Индии с 2017 по 2019 г., позволил выявить группы ЛП с наиболее высокой частотой развития НР: антибактериальные препараты (26,21%), антипсихотические средства (13,83%) и НПВС

(12,14%). При этом более 90% НР были отнесены к категории несерьезных, основными клиническими проявлениями которых были местные поражения кожи и мягких тканей (49,2%) [4].

Важно отметить высокую частоту развития НР при применении препаратов группы НПВС в педиатрической практике, что обусловлено возможностью их безрецептурного применения, а также частым использованием с целью получения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффектов [5]. Это особенно важно при лечении таких заболеваний, как ювенильный идиопатический артрит, болезнь Кавасаки, острая ревматическая лихорадка и др. [6, 7]. Среди клинических проявлений НР у пациентов детского возраста преобладали реакции индивидуальной гиперчувствительности в виде местных аллергических реакций (крапивница, зуд) и ангионевротического отека [8–10].

Отдельного внимания заслуживает изучение особенностей рационального и безопасного применения препаратов, содержащих парацетамол. Несмотря на то что парацетамол не относится к препаратам группы НПВС, пациенты достаточно часто используют содержащие его лекарственные препараты в качестве болеутоляющих средств для купирования легкой и умеренной боли, в том числе сопровождающейся лихорадкой. Развитие представленных фармакологических эффектов обусловлено единым механизмом действия НПВС и парацетамола, заключающимся в блокаде ферментов циклооксигеназ, участвующих в синтезе простаноидов. Риски развития НР у представленных препаратов также сопоставимы и проявляются в виде тошноты, аллергических реакций, нарушений функции печени, анемии и тромбоцитопении, головокружения и нарушения сна [11, 12].

Высокие показатели частоты развития НР при использовании препаратов группы НПВС и парацетамола у различных категорий пациентов, их нерациональное и бесконтрольное использование с целью самолечения требуют постоянного обновления информации о профилях безопасности этих препаратов.

Цель работы – оценка величины сообщаемости, частоты и серьезности нежелательных реакций при применении препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств, а также парацетамола на основании данных периодических обновляемых отчетов о безопасности, поступивших в автономную некоммерческую организацию «Национальный научный центр фармаконадзора».

Материалы и методы

Объектами исследования были 104 периодических обновляемых отчета о безопасности (ПООБ) различных препаратов группы НПВС и парацетамола, подготовленных специалистами автономной некоммерческой организации «Национальный научный центр фармаконадзора» (АНО «ННЦФ», Москва) на основании данных о безопасности и потреблении некоторых препаратов группы НПВС. Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) были рассчитаны показатели потребления в пациенто-днях (patient-day, PTD), пациенто-годах (patient-years, PTY), а также проведен анализ клинических проявлений и серьезности НР. Целесообразность расчета показателей пациенто-единиц времени для оценки частоты возникновения НР обусловлена невозможностью определения реальной частоты встречаемости НР при применении метода спонтанных сообщений, так как представленный метод не позволяет определить абсолютное количество пациентов, принимавших конкретный лекарственный препарат¹ [13].

Расчет показателей пациенто-дней (PTD) и пациенто-лет (PTY) осуществлялся по формулам:

$$PTD = m/DDD, \quad (1)$$

$$PTY = PTD/365, \quad (2)$$

$$PTY = m/(DDD \times 365), \quad (3)$$

где m – общая масса действующего вещества, содержащегося в реализованных упаковках препарата, г; DDD (Defined Daily Doses) – предполагаемая средняя поддерживающая суточная доза лекарственного препарата, используемая по основному показанию у взрослого пациента массой 70 кг, г/сут на пациента; 365 – количество дней в году.

Общие массы действующих веществ, содержащихся в реализованных упаковках препарата, были рассчитаны с использованием данных ПООБ об объемах продаж и количестве назначений отдельных МНН. DDD препаратов была определена с использованием официальных обновляемых данных АТС-DDD индекса² с использованием кодов анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации лекарственных средств. В случае отсутствия официально установленной DDD при проведении расчетов были использованы рекомендации из раздела «Способ применения и дозы» инструкции по медицинскому применению отдельных препаратов³.

Определение степени серьезности НР осуществлялось в соответствии с п. 51 статьи 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора».

Результаты и обсуждение

База данных ПООБ фармацевтических компаний по оценке соотношения «польза-риск» (periodically benefit-risk evaluation report, PBRER) на момент проведения анализа содержала 104 отчета о безопасности применения НПВС, а также моно- и комбинированных препаратов парацетамола, что составило 6,5% от общего количества ПООБ. Распределение проанализированных ПООБ по МНН/АТХ-кодам ЛП позволило классифицировать 28 МНН ингибиторов циклооксигеназы в виде монопрепаратов и/или комбинированных лекарственных средств (табл. 1). Наибольшее количество ПООБ было представлено для различных лекарственных

¹ Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. Методические рекомендации № 25. М.; 2019.

² ATC/DDD Index 2022. WHO; 2021. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

³ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Таблица 1. Распределение проанализированных периодически обновляемых отчетов о безопасности (ПООБ) по международному непатентованному наименованию (МНН) и коду анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ-код) парацетамола и препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств

Table 1. Distribution of the analysed periodic safety update reports (PSURs) on paracetamol products and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, by international nonproprietary names (INNs) and Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes

Международное непатентованное наименование препарата <i>International non-proprietary name</i>	Код по АТХ-классификации <i>ATC classification code</i>	Количество ПООБ, ед. <i>Number of PSURs, units</i>
Ацеклофенак <i>Aceclofenac</i>	M01AB16	2
Ацетилсалициловая кислота <i>Acetylsalicylic acid</i>	N02BA01, B01AC06	6
Ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол <i>Acetylsalicylic acid+Caffeine+Paracetamol</i>	N02BA71	2
Бромфенак <i>Bromfenac</i>	S01BC11	1
Декскетопрофен <i>Dexketoprofen</i>	M01AE17	3
Диклофенак <i>Diclofenac</i>	M01AB05, M02AA15, S01BC03, M02AA15	22
Диклофенак+метилсалицилат+рацементол <i>Diclofenac+Methyl salicylate+Racemethol</i>	M02AX10	1
Ибупрофен <i>Ibuprofen</i>	M01AE01, M02AA13	6
Ибупрофен+парацетамол <i>Ibuprofen+Paracetamol</i>	M01AE51	1
Индометацин <i>Indometacin</i>	M02AA23	1
Кетопрофен <i>Ketoprofen</i>	M01AE03, A01AD11, M02AA10	13
Кеторолак <i>Ketorolac</i>	M01AB15	5
Кофеин+парацетамол+пропифеназон <i>Caffeine+Paracetamol+Propyphenazone</i>	N02BA71	1
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	N02BE51	1
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+хлорфенамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Chlorphenamine</i>	N02BE71	1
Мелоксикам <i>Meloxicam</i>	M01AC06	6
Метамизол натрия <i>Metamizole sodium</i>	N02BB02	6
Метамизол натрия+питофенон+фенпивериния бромид <i>Metamizole sodium+Pitofinone+Fenpiverinium bromide</i>	N02BB52	4
Напроксен <i>Naproxen</i>	M01AE02	1
Нимесулид <i>Nimesulide</i>	M01AX17	4

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Международное непатентованное наименование препарата <i>International non-proprietary name</i>	Код по АТХ-классификации <i>ATC classification code</i>	Количество ПООБ, ед. <i>Number of PSURs, units</i>
Парацетамол <i>Paracetamol</i>	N02BE01	7
Парацетамол+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Ascorbic acid</i>	N02BE51	3
Парацетамол+фенилэфрин+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Phenylephrine+Ascorbic acid</i>	N02BE51	1
Парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	N02BE53	1
Пироксикам <i>Piroxicam</i>	M01AC01	1
Фенилбутазон <i>Phenylbutazone</i>	M02AA01	1
Целекоксиб <i>Celecoxib</i>	M01AH01	1
Эторикоксиб <i>Etoricoxib</i>	M01AH05	2

форм препаратов, содержащих диклофенак (22 ПООБ), кетопрофен (13 ПООБ), парацетамол (7 ПООБ), а также комбинированных препаратов, содержащих парацетамол (8 ПООБ).

Общее количество пациенто-дней и пациенто-лет для всех представителей группы НПВС составило соответственно 1 963 750 485 РТД, или 5 380 138,3 РТУ. Количество зарегистрированных в ПООБ случаев НР, ассоциированных с применением этих препаратов, составило 459, из них 304 НР (66,2%) были квалифицированы как серьезные.

Изучение ПООБ по показателю соотношения «польза–риск» для препаратов, содержащих диклофенак, позволило рассчитать общий и средний периоды наблюдения за безопасностью препарата, которые составили 152 года и 10 лет соответственно. Показатели пациенто-единиц времени потребления препаратов диклофенака были следующими: 697 039 900 РТД, или 1 909 698 РТУ. Общее количество НР, возникших при применении различных лекарственных форм диклофенака и указанных в ПООБ, составило 108 случаев. В результате анализа серьезности представленных случаев НР в 74 случаях были отнесены к категории серьезных (68,5%), в остальных 34 случаях (31,5%) – к категории несерьезных. Таким образом, частота развития НР при применении препаратов, содержащих диклофенак, составила 1 случай на 17 682 РТУ,

среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 серьезная НР на 25 807 РТУ.

Распределение НР по клиническим проявлениям согласно уровню системно-органных классов по терминологии медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) версии 24 представлены на рисунке 1.

Наибольшее количество НР при применении препаратов группы диклофенака проявлялось нарушениями со стороны кожи и подкожной клетчатки (40 случаев, 37%), также наблюдались случаи развития угрожающих жизни состояний в виде анафилактического шока (3 случая, 2,8%), анафилактоидных реакций (4 случая, 3,7%), ангионевротического отека (4 случая, 3,7%). НР легкой и средней степени тяжести были представлены развитием крапивницы (13 случаев, 12%), зуда кожи (9 случаев, 8,3%), гиперемии (5 случаев, 4,6%), аллергического дерматита (1 случай, 0,9%), сыпи (1 случай, 0,9%). Масса используемых пациентами топических форм диклофенака по данным ПООБ составила 1872,2 кг.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне применения препаратов диклофенака были представлены единичными случаями развития диареи, рвоты, тошноты, диспепсии, изжоги. К серьезным НР были отнесены случаи развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки (по 1 случаю, 0,9%), эрозивного



Рис. 1. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов диклофенака по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – инфекции и инвазии; III – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, IV – нарушения со стороны иммунной системы; V – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; VI – нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани; VII – нарушения со стороны нервной системы; VIII – нарушения со стороны органов зрения; IX – нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей; X – нарушения со стороны сосудов; XI – общие нарушения и реакции в месте введения; XII – травмы, интоксикации и осложнения процедур

Fig. 1. Distribution of adverse drug reactions to diclofenac products by clinical manifestations. I–gastrointestinal disorders; II–infections and infestations; III–respiratory, thoracic, and mediastinal disorders; IV–immune system disorders; V–skin and subcutaneous tissue disorders; VI–muscular, skeletal, and connective tissue disorders; VII–nervous system disorders; VIII–eye disorders; IX–hepatobiliary disorders; X–vascular disorders; XI–general disorders and administration site conditions; XII–injury, poisoning, and procedural complications

гастрита (1 случай, 0,9%) и кровотечения из желудочно-кишечной язвы (1 случай, 0,9%).

К серьезным НР различных лекарственных форм диклофенака, описанным в анализируемых ПООБ, были отнесены случаи развития удушья (3 случая, 2,7%), бронхоспазма (1 случай, 0,9%), потери сознания (3 случая, 2,7%), инфицирования пациента (2 случая, 1,8%), коллапса (1 случай, 0,9%), судорог (1 случай, 0,9%) и диспноэ (1 случай, 0,9%).

Важно отметить, что в анализируемых ПООБ также были представлены данные и для других производных фенилуксусной кислоты, таких как ацеклофенак (2 ПООБ) и бромфенак (1 ПООБ). Количество пациенто-единиц времени для препаратов, содержащих ацеклофенак, составило 1525750 РТД, или 4180 РТУ, а для препаратов, содержащих бромфенак, – 17010710 РТД или 46604 РТУ, однако случаев развития НР при их применении по данным ПООБ зарегистрировано не было.

Следующий этап анализа был посвящен изучению профиля безопасности производных пропионовой кислоты (кетопрофен, декскетопрофен). На основании данных, содержащихся в 13 ПООБ препаратов кетопрофена, показатели

пациенто-единиц времени его потребления составили 40451374 РТД (110826 РТУ). Масса используемых пациентами топических форм кетопрофена по данным ПООБ составила более 126055,2 кг. Общий период наблюдения за НР, возникающими при применении различных лекарственных форм кетопрофена, составил 65 лет и 1 мес., средний период наблюдения – 6 лет и 2 мес. Общее количество зарегистрированных за представленный период времени НР – 25, из них 14 НР (56%) были отнесены к категории серьезных. Распределение клинических проявлений НР препаратов кетопрофена представлено на рисунке 2.

Случаи развития серьезных НР со стороны ЖКТ были ассоциированы с возникновением у пациентов эрозивного гастрита, пищеводно-го кровотечения, а также развитием синдрома Мэллори–Вейсса (желудочно-пищеводный разрывно-геморрагический синдром). Среди других серьезных НР выделим случаи возникновения анемий, носовых кровотечений, кровотечений из десен, а также ангионевротического отека на фоне введения кетопрофена. Частота развития НР при применении препаратов, содержащих кетопрофен, составила 1 случай НР на 4433



Рис. 2. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов кетопрофена по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, III – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; IV – нарушения со стороны нервной системы; V – нарушения со стороны сосудов; VI – нарушения со стороны крови и лимфатической системы; VII – общие нарушения и реакции в месте введения

Fig. 2. Distribution of adverse drug reactions to ketoprofen products by clinical manifestations. I—gastrointestinal disorders; II—respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, III—skin and subcutaneous tissue disorders; IV—nervous system disorders; V—vascular disorders; VI—blood and lymphatic system disorders; VII—general disorders and administration site conditions

РТУ, среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 НР на 7916 РТУ. Это свидетельствует о сравнительно более высокой частоте НР для препаратов кетопрофена и/или более высоком уровне сообщаемости о НР представленных препаратов относительно других включенных в исследование ингибиторов циклооксигеназы.

Профиль безопасности препаратов декскетопрофена был оценен на основании 3 ПООБ с общим периодом наблюдения 7 лет (средний период наблюдения – 2 года и 4 мес.). Показатели пациенто-единиц времени составили соответственно 8 274 303 РТД и 22 669 РТУ, а количество зарегистрированных случаев развития НР – 7 (3 серьезных НР, 4 несерьезных НР). Частота НР при применении препаратов, содержащих декскетопрофен, составила 1 случай на 3238 РТУ, среди которых серьезные НР встречались с частотой 1 НР на 7556 РТУ, что свидетельствует о высоких показателях сообщаемости о НР за представленный период.

Следующий этап исследования был посвящен изучению частоты и клинических проявлений НР, возникающих на фоне применения препаратов парацетамола в виде монопрепаратов (7 ПООБ) и комбинированных лекарственных средств (8 ПООБ). Общий период наблюдения за профилем безопасности препаратов парацетамола составил 48 лет и 2 мес. (средний

показатель – 6 лет и 11 мес.), а для комбинированных лекарственных средств, содержащих парацетамол, – 61 год и 10 мес. (средний показатель – 7 лет и 8 мес.). Показатели пациенто-дней и пациенто-лет составили для монокомпонентных препаратов парацетамола 10 376 970,5 РТД, или 28 430 РТУ, а для его комбинаций – 46 548 886 РТД и 127 531 РТУ соответственно. Количество зарегистрированных случаев развития НР при применении монокомпонентных препаратов парацетамола составило 14, из них 8 случаев (57,1%) были отнесены к категории серьезных НР. Для комбинированных ЛП в ПООБ был указан только 1 случай развития несерьезной НР в виде крапивницы.

Распределение случаев НР, зарегистрированных при применении монокомпонентных препаратов парацетамола, представлено на рисунке 3. Помимо случаев развития НР со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки (5 случаев, 35,7%) к наиболее частым клиническим проявлениям НР были отнесены нарушения со стороны ЖКТ (3 случая, 21,4%), со стороны крови и лимфатической системы (2 случая, 14,3%). Серьезные НР проявлялись поражением печени (токсический гепатит, острая печеночная недостаточность), почек (токсическая нефропатия) и угнетением кроветворения (нейтропения,



Рис. 3. Распределение случаев развития нежелательных реакций при применении препаратов парацетамола по клиническим проявлениям. I – желудочно-кишечные нарушения; II – нарушения со стороны иммунной системы; III – нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; IV – нарушения со стороны крови и лимфатической системы; V – нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей; VI – нарушения со стороны нервной системы; VII – общие нарушения и реакции в месте введения

Fig. 3. Distribution of adverse drug reactions to paracetamol products by clinical manifestations. I–gastrointestinal disorders; II–immune system disorders; III–skin and subcutaneous tissue disorders; IV–blood and lymphatic system disorders; V–renal and urinary disorders; VI–nervous system disorders; VII–general disorders and administration site conditions

лейкопения). Показатели сообщаемости о НР для парацетамола составили 1 НР на 2031 РТУ, а серьезных НР – 1 НР на 3554 РТУ, что свидетельствует об относительно высоких показателях репортирования о безопасности парацетамола субъектами обращения лекарственных препаратов.

Обобщенные результаты расчета показателей частоты регистрации НР в течение определенного количества времени (пациенто-лет), необходимые для оценки воздействия отдельных препаратов группы НПВС и парацетамола, представлены в таблице 2.

Проведение сравнительного анализа частот НР, выраженных в показателе индекса НР/РТУ, для отдельных препаратов позволило выявить препараты с наиболее высокими показателями репортирования. Так, для комбинированного препарата ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол показатель частоты развития серьезных НР, выраженный в пациенто-годах, составил 338 694,9, что может свидетельствовать о крайне низких показателях репортирования о серьезных НР при применении представленной комбинации препаратов. Аналогичные выводы можно сделать для монокомпонентных препаратов ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, ибупрофена, для которых частота серьезных НР

(СНР) относительно РТУ составила 26 987 СНР/РТУ, 25 806,7 СНР/РТУ и 22 178,2 СНР/РТУ соответственно.

Низкие показатели регистрации НР при использовании метода спонтанных сообщений, полученные на основании данных ПООБ, являются поводом еще раз обратить внимание на проблему «недосообщаемости» специалистами здравоохранения и аптечными работниками сведений о НР, выявляемых при применении НПВС и парацетамола. Среди основных причин низкой сообщаемости можно выделить отсутствие интереса к проблемам фармаконадзора, недостаток свободного времени у врачей, отсутствие финансовых стимулов, а также боязнь судебного преследования и/или административных санкций.

Предложенный авторами метод оценки величины сообщаемости по индексам НР/РТУ и СНР/РТУ или аналогичным в рамках доступных держателю регистрационного удостоверения данных (РТУ, стандартный курс лечения) решает только одну, пусть и немаловажную, проблему, связанную с использованием метода спонтанных сообщений – невозможность определения частоты НР, но требует знания объема потребления препарата. Предложенные индексы не учитывают влияния других факторов недосообщаемости, но могут использоваться

Таблица 2. Частота регистрации нежелательных реакций в течение определенного количества времени (пациенто-лет) для отдельных препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств по данным периодических обновляемых отчетов о безопасности

Table 2. Frequency of adverse drug reactions over a certain period of time (patient years) for individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs, based on data from periodic safety update reports

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Показатель потребления некоторых препаратов, поступающих в системный кровоток, пациенто-лет <i>Systemic consumption of individual medicines, PTY</i>	Масса топических форм препаратов, кг* <i>Weight of topical preparations, kg*</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество серьезных НР <i>Number of serious ADRs</i>	НР/пациенто-лет <i>ADR/PTY</i>	СНР / пациенто-лет <i>Serious ADR / PTY</i>
Ацеклофенак <i>Aceclofenac</i>	4180,1	0	0	0	N/A	N/A
Ацетилсалициловая кислота <i>Acetylsalicylic acid</i>	161 921,9	0	7	6	23 131,7	26 987
Ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол <i>Acetylsalicylic acid+Caffeine+Paracetamol</i>	1 016 084,8	0	3	3	338 694,9	338 694,9
Бромфенак <i>Bromfenac</i>	46 604,7	0	0	0	N/A	N/A
Декскетопрофен <i>Dexketoprofen</i>	22 669,0	1872,16	7	3	3238,4	7556,3
Диклофенак <i>Diclofenac</i>	1 909 698,0	1872,2	107	74	17 847,6	25 806,7
Диклофенак+метилсалицилат+рацементол <i>Diclofenac+Methyl salicylate+Racemethol</i>	3688,2	0	0	0	N/A	N/A
Ибупрофен <i>Ibuprofen</i>	731 879,7	4535	43	33	17 020,5	22 178,2
Ибупрофен+парацетамол <i>Ibuprofen+Paracetamol</i>	806,85	0	0	0	N/A	N/A
Индометацин <i>Indometacin</i>	29 216,7	0	0	0	N/A	N/A
Кетопрофен <i>Ketoprofen</i>	110 826	126 055,2	28	14	3958	7916,1
Кеторолак <i>Ketorolac</i>	247 844	0	46	34	5388	7289,5
Кофеин+парацетамол+пропифеназон <i>Caffeine+Paracetamol+Propyphenazone</i>	5615,6	0	0	0	N/A	N/A
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	9746,9	0	0	0	N/A	N/A
Кофеин+парацетамол+фенилэфрин+хлорфенамин <i>Caffeine+Paracetamol+Phenylephrine+Chlorphenamine</i>	12 579,6	0	0	0	N/A	N/A
Мелоксикам <i>Meloxicam</i>	108 138,5	0	20	15	5406,9	7209,2

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Международное непатентованное наименование <i>International nonproprietary name</i>	Показатель потребления некоторых препаратов, поступающих в системный кровоток, пациенто-лет <i>Systemic consumption of individual medicines, PTY</i>	Масса топических форм препаратов, кг* <i>Weight of topical preparations, kg*</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество серьезных НР <i>Number of serious ADRs</i>	НР/пациенто-лет <i>ADR/PTY</i>	СНР / пациенто-лет <i>Serious ADR / PTY</i>
Метамизол натрия <i>Metamizole sodium</i>	96 963,6	0	18	5	5386,9	19 392,7
Метамизол натрия+пифофенон+фенпивериния бромид <i>Metamizole sodium+Pitofinone+Fenpiverinium bromide</i>	581 494,5	0	146	97	3982,8	5994,8
Напроксен <i>Naproxen</i>	19 052,5	0	1	1	19 052,5	19 052,5
Нимесулид <i>Nimesulide</i>	58 207,6	0	11	9	5291,6	6467,5
Парацетамол <i>Paracetamol</i>	28 430	0	14	8	2030,7	3553,7
Парацетамол+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Vitamin C</i>	34 648,8	0	0	0	N/A	N/A
Парацетамол+фенилэфрин+аскорбиновая кислота <i>Paracetamol+Phenylephrine+Vitamin C</i>	557,6	0	0	0	N/A	N/A
Парацетамол+фенилэфрин+фенирамин <i>Paracetamol+Phenylephrine+Pheniramine</i>	64 382,7	0	0	0	N/A	N/A
Пироксикам <i>Piroxicam</i>	12 712,5	0	5	2	2542,5	6356,2
Фенилбутазон <i>Phenylbutazone</i>	65 763,8	0	2	0	32 881,9	N/A
Целекоксиб <i>Celecoxib</i>	18 507	0	0	0	N/A	N/A
Эторикоксиб <i>Etoricoxib</i>	7134	0	1	0	7134	N/A

Примечание. НР – нежелательные реакции; PTY – пациенто-годы; СНР – серьезные нежелательные реакции; N/A – данные отсутствуют.

* Представленные данные не использовались для расчета показателя PTY.

Note. PTY – patient year; ADR – adverse drug reaction; N/A – data not available.

* The reported data were not used to calculate the PTY value.

как унифицирующий показатель в сравнительных исследованиях безопасности препаратов одной группы или препаратов, содержащих одно действующее вещество. Также возможно использование данных индексов при оценке динамики частоты развития НР и/или СНР для конкретного препарата.

Выводы

1. Метод оценки частоты развития НР конкретных МНН на основании данных ПООБ о количестве НР, полученных методом спонтанных сообщений, и об объеме потребления ЛП решает проблему определения частоты развития НР и может являться быстрым «суррогатным»

методом фармаконадзора, который, тем не менее, не учитывает остальные факторы недосообщаемости.

2. Количество сообщений о НР при применении препаратов группы НПВС, а также парацетамола, остается недостаточным, при этом в проведенном нами исследовании выявлен дисбаланс репортирования для разных представителей группы НПВС.

3. Высокие показатели НР/РТУ или СНР/РТУ, которые могут свидетельствовать о лучшей репортируемости для отдельных МНН, наблюдались для пироксикама, декске-

топрофена и кетопрофена, а также парацетамола, а самые низкие показатели отмечены для комбинированного препарата ацетилсалициловая кислота+кофеин+парацетамол, монопрепаратов ацетилсалициловой кислоты и фенилбутазона.

4. Оценка показателя НР/РТУ и СНР/РТУ может быть рекомендована как унифицирующая для использования в анализе динамики репортирования для одного препарата или применена для сравнения величины сообщаемости при сравнительном анализе с другими ЛП.

Литература / References

- Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):463–73. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00481-9>
- Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):759–70. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2225-3>
- Sousa LAO, Fonteles MMF, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol TDS, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug events in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2018;34(4):e00040017. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
- Kaur K, Kanwal P, Goyal P, Singh P, Yakhmi S, Jain S, Kaushal S. Spontaneous adverse drug reaction monitoring in a tertiary care centre. *Curr Drug Saf.* 2020;15(3):215–21. <https://doi.org/10.2174/1574886315666200731172405>
- Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(4):18–24. [Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA. The role of “off-label” prescriptions as a factor of adverse drug reaction in pediatric practice. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2018;13(4):18–24 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-4-18-24>
- Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):25–35. <https://doi.org/10.1111/pai.12980>
- Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Martins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.004>
- Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282–9. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.06.019>
- Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(5):363–71. PMID: 23101312
- Cravidi C, Caimmi S, De Filippo M, Martelli A, Caffarelli C, Miraglia Del Giudice M, et al. Drug allergy in children: focus on beta-lactams and NSAIDs. *Acta Biomed.* 2020;91(11-S):e2020008. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-s.10312>
- Прохорович ЕА. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или сообщество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога. *Русский медицинский журнал.* 2020;(6):2–9. [Prokhorovich EA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ensemble of clones or bright individuals? A clinical pharmacologist's view. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 2020;(6):2–9 (In Russ.)]
- Самарцев ИН, Живолупов СА, Нажмудинов РЗ. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств как основа концепции необходимости соотношения эффективности и рисков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12):124–31. [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Nazhmudinov RZ. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a necessity basis of effectiveness and risk correlation conception. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12):124–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121124>
- Лепяхин ВК, Стуров НВ, Астахова АВ. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. *Трудный пациент.* 2008;6(8):42–8. [Lepahin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods for detecting and registering adverse drug reactions during the period of their widespread use. *Trudny patsient = Difficult Patient.* 2008;6(8):42–6 (In Russ.)]

Вклад авторов. А.В. Матвеев – существенный вклад в концепцию и дизайн работы; Е.А. Егорова – сбор, анализ или интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.Е. Крашенинников – сбор, анализ или интерпретация результатов работы; Е.И. Коняева – существенный вклад в концепцию работы, критический пересмотр содержания рукописи.

Конфликт интересов. А.Е. Крашенинников является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Alexander V. Matveev—participation in the elaboration of the study concept and design; Elena A. Egorova—collection, analysis, or interpretation of the study results; drafting of the paper; Anatoly E. Krasheninnikov—collection, analysis, or interpretation of the study results; Elena I. Konyaeva—participation in the elaboration of the study concept, revision of the paper.

Conflict of interest. Anatoly E. Krasheninnikov is a member of the Editorial board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Матвеев Александр Васильевич, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Егорова Елена Александровна, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Коняева Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Aleksandr V. Matveev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-3950>
avmcsmu@gmail.com

Elena A. Egorova, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4012-2523>
elena212007@rambler.ru

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru

Elena I. Konyaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5301-8608>
konyaeva.simferopol@gmail.com

Статья поступила 30.11.2021
После доработки 31.01.2022
Принята к печати 11.03.2022

Article was received 30 November 2021
Revised 31 January 2022
Accepted for publication 11 March 2022