

УДК: 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

Обзорная статья | Review



# Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы

**И.Л. Асецкая<sup>1,✉</sup>, В.А. Поливанов<sup>2</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Писцовая, д. 10, Москва, 127015, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Асецкая Ирина Львовна** [asetzkayail@gmail.com](mailto:asetzkayail@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

Развитие серьезных нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных препаратов может привести к смерти пациента. Предотвращение возможности развития такого исхода и повышение безопасности фармакотерапии является актуальной проблемой современной медицины. Цель работы: выявить и провести анализ особенностей основных методологических подходов, применяемых для изучения распространенности, структуры и факторов риска фатальных НР. Выделено три основных метода исследования таких реакций: анализ свидетельств о смерти, метод спонтанных сообщений и проведение клинических исследований с акцентом на безопасность. Показано, что каждый метод имеет свои преимущества и ограничения. Так, наиболее точную информацию о распространенности фатальных НР получают на основе данных клинических исследований, значение этого показателя среди стационарных пациентов в большинстве случаев варьирует от 0,05 до 0,95% от количества всех госпитализаций. Анализ свидетельств о смерти имеет важное значение при определении групп лекарственных препаратов с высоким риском летальных исходов и проведении долгосрочных сравнений, а метод спонтанных сообщений очень эффективен для быстрого выявления фатальных НР на новые лекарственные препараты. Установлено, что не только выбор метода сбора данных, но и особенности его применения могут повлиять на результаты исследования НР. Отмечено, что данные, полученные при проведении клинических исследований в разных странах, различаются, что свидетельствует о важности изучения проблемы фатальных НР на национальном уровне и необходимости инициировать подобные исследования в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты; фатальные нежелательные реакции; свидетельство о смерти; фармаконадзор; спонтанное сообщение; клинические исследования; метаанализ

**Для цитирования:** Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Изучение нежелательных реакций с летальными исходами при применении лекарственных препаратов: методологические подходы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):381–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

# Methodological Approaches to Studying Fatal Adverse Drug Reactions

I.L. Asetskaya<sup>1,✉</sup>, V.A. Polivanov<sup>2</sup>, S.K. Zyryanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

<sup>2</sup> Pharmacovigilance Center of the Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products,  
4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 24,  
10 Pistovaya St., Moscow 127015, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Irina L. Asetskaya** [asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

## ABSTRACT

Serious adverse drug reactions (ADRs) to medicinal products can cause death. It is an immediate challenge for modern medicine to prevent the possibility of this outcome and to improve the safety of pharmacotherapy. The aim of this study was to identify and analyse the main methodological approaches to studying the prevalence, patterns, and risk factors of fatal ADRs. The authors identified three main methods for studying such reactions: analysis of death certificates, monitoring of spontaneous reports, and review of clinical trials with a particular focus on safety. Each of these methods has its advantages and limitations. Clinical trials provide the most accurate information on the prevalence of fatal ADRs. For inpatients, this value ranged from 0.05 to 0.95% of the total number of hospital admissions. Data from death certificates may be particularly useful for identifying the groups of medicinal products posing a high risk of death and for making longitudinal comparisons. Monitoring of spontaneous reports is very effective in rapidly identifying fatal adverse reactions to new medicinal products. According to the authors, not only the choice of a data collection method, but also its application can affect the results of an ADR study. It was noted that the data varied across clinical trials conducted in different countries. Such variations indicate the importance of studying the problem of fatal ADRs at the national level, as well as the need for initiating such studies in the Russian Federation.

**Key words:** medicinal products; fatal adverse drug reactions; death certificate; pharmacovigilance; spontaneous report; clinical studies; meta-analysis

**For citation:** Asetskaya I.L., Polivanov V.A., Zyryanov S.K. Methodological approaches to studying fatal adverse drug reactions. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):381–395. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-381-395>

## Введение

Прогресс в фундаментальных биологических и медицинских исследованиях в конце XX – начале XXI веков привел к появлению на фармацевтическом рынке новых лекарственных средств (ЛС), которые позволяют успешно лечить и контролировать многие заболевания. Большинство современных ЛС имеют благоприятный профиль соотношения «польза–риск». Тем не менее известно, что в ряде случаев нежелательные реакции (НР), развивающиеся при применении лекарственных препаратов (ЛП), могут причинить серьезный вред здоровью пациентов, ухудшить качество их жизни [1–4] и даже явиться причиной летального исхода. Установлено,

что НР развиваются у 5–10% амбулаторных пациентов, являются основной причиной госпитализации в 5% случаев, а среди стационарных пациентов встречаются в 10–20% случаев [5–8], увеличивая число койко-дней и стоимость лечения [9–11].

Последние 20–30 лет активно изучается проблема развития фатальных нежелательных реакций (ФНР) [5]. Знание распространенности и структуры таких НР является необходимым условием для разработки мер, направленных на оптимизацию медикаментозного лечения и предотвращение смертности, обусловленной использованием ЛП (drug-related deaths, DRD). Во многих странах мира с развитой системой

фармаконадзора к настоящему времени накоплено достаточно большое количество данных о НР с летальными исходами. В Российской Федерации специальных исследований смертности, связанной с НР, не проводилось, и данные, полученные за рубежом, ранее системно не анализировались.

**Цель работы** – выявить и провести анализ особенностей основных методологических подходов, применяемых для изучения распространенности, структуры и факторов риска фатальных нежелательных реакций.

В обзор литературы на первом этапе были включены зарубежные статьи, опубликованные на английском языке в период с 1998 по 2022 г. и имеющие открытый полнотекстовый доступ. Поиск статей инициирован в поисковой системе PubMed® (MEDLINE). В качестве ключевых слов использовали следующие термины: adverse drug reaction AND (incidence OR prevalence) AND (fatal OR lethal OR mortality); drug-related (OR associated) AND deaths. После анализа названий и аннотаций статей с учетом возможности получения полнотекстового варианта были отобраны 92 статьи. В последующем нами проведен поиск по спискам литературы релевантных статей с включением интернет-источников. В отечественных базах данных научных публикаций (eLIBRARY, КиберЛенинка) концептуальных статей, посвященных проблеме смертности, связанной с применением ЛП, найти не удалось. Всего было проанализировано 123 источника. Дата окончания поиска информации: 18.05.2022. По результатам поиска и отбора материала в обзор было включено 37 индексируемых источников литературы, 2 регуляторных документа и данные из 2 открытых источников в сети Интернет, которые в наибольшей степени соответствовали цели работы.

Анализ изучаемых источников литературы показал значительную вариабельность данных о распространенности, причинах и особенностях развития фНР. На опубликованные результаты влияет даже используемая терминология в области безопасности ЛП, например, как определяется сам термин «нежелательная реакция».

В большинстве исследований указывалось либо определение НР, данное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): «любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая в ответ на прием ЛП в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций»<sup>1</sup>, либо определение, предложенное I.R. Edwards и J.K. Aronson: «вредная или неблагоприятная реакция, связанная с использованием лекарственного средства, которая представляет риск для его дальнейшего применения и требует предотвращения или специфического лечения или изменение дозового режима или отмены этого средства» [12]. В таких исследованиях, как правило, не рассматривали случаи передозировки, отравления (случайные или преднамеренные, в частности, завершённые суициды), лекарственной зависимости, медицинские ошибки при применении ЛС. Современное определение НР, которое сейчас является актуальным в Европе и Евразийском экономическом союзе, существенно расширено и включает развитие НР при применении ЛП как в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, так и при ее нарушении. Случаи некорректного применения включают назначение ЛП «вне инструкции» (off-label), передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки<sup>2</sup>. Необходимо также четко различать понятия «нежелательная реакция» и «нежелательное явление/событие» (НЯ): первое в обязательном порядке предполагает наличие как минимум возможной взаимосвязи с применением подозреваемого ЛП, тогда как НЯ может и не иметь причинно-следственной связи с его применением<sup>3</sup>. Следует отметить, что в исследованиях, посвященных изучению безопасности ЛП у госпитализированных пациентов, традиционно выделяют 2 вида НР: которые потребовали госпитализации (adverse drug reactions causing hospital admission, ADRAd) и развившиеся во время нахождения пациента в стационаре (inpatient adverse drug reactions, ADRIn).

Основным фактором, от которого в значительной степени зависят результаты по изучению

<sup>1</sup> International drug monitoring: the role of the national centers, report of a WHO meeting. Technical Report Series No.498. WHO; 1972. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>

<sup>2</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

смертности от НР, является используемый метод сбора данных [13, 14] и особенности его осуществления [15]. Так, в исследованиях, проводимых на территории США, в зависимости от метода анализа число смертей вследствие развития НР может варьировать от 200 до 200 000 случаев в год [13]. В процессе работы с источниками литературы нам удалось выделить основные методы изучения смертности, связанной с развитием НР. Анализ особенностей этих методов, их преимуществ и ограничений при изучении фНР представлен в данном обзоре.

### **Методы с использованием данных официальной статистики здравоохранения о причинах смерти, свидетельств о смерти и баз спонтанных сообщений систем фармаконадзора**

В свидетельствах о смерти указывают основную (первоначальную) причину смерти (может быть только одна) и ее осложнения (непосредственная причина смерти), а также другие важные заболевания, состояния, которые способствовали летальному исходу (может быть несколько). Статистический анализ производят не только по основной, но и по множественным причинам смерти. В системе здравоохранения основную причину смерти и заболевания, состояния, которые способствовали летальному исходу, кодируют по Международной классификации болезней (МКБ). В обсуждаемых ниже работах американских авторов [13, 16] указано, что отбор по кодам МКБ (МКБ-9 и МКБ-10) возможен как по основной причине смерти, так и по «общему количеству упоминаний» (сумма непосредственной причины, основной причины и заболеваний, состояний, которые способствовали летальному исходу).

Метод спонтанных сообщений (СС) является одним из основных в работе систем фармаконадзора в большинстве стран мира. Суть метода заключается в том, что информация о выявленных НР в виде спонтанных сообщений поступает от специалистов здравоохранения, сотрудников фармацевтических компаний, потребителей ЛП в национальные и международные электронные базы данных, разработанные для сбора таких

сообщений<sup>4</sup>. Поступившую информацию в постоянном режиме анализируют и обобщают эксперты, работающие в соответствующих структурах фармаконадзора.

В опубликованных отчетах Национального центра статистики здравоохранения США (National Center for Health Statistics, NCHS) в период с 1979 по 1998 г. приведены данные о приблизительно одинаковом количестве случаев развития НР с летальным исходом – в среднем  $180 \pm 29$  в год<sup>5</sup>. В работе Р.А. Чука (2000) [13], посвященной изучению смертности пациентов в США, обусловленной развитием НР, были использованы оба рассматриваемых в данном разделе метода. При анализе свидетельств о смерти отбор случаев проводили с использованием кодов МКБ-9: развитию НР при терапевтическом применении ЛС соответствовали коды от E930 до E949. В базе данных NCHS США в 1995 г. было выявлено 206 свидетельств о смерти, где в качестве основной причины летального исхода было указано развитие НР при применении ЛП, что составило 0,009% от общего количества смертей в данном году. На основании проведенного исследователями дополнительного анализа по множественным причинам смерти (оценивали общее количество упоминаний выбранных кодов) установлено, что в целом в 4741 свидетельствах о смерти упоминались НР, которые могли способствовать развитию фатального исхода.

Вторым источником информации в исследовании Р.А. Чука была база СС о НР Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) – MedWatch. Подозреваемые ЛС с учетом пути их введения также были классифицированы с использованием кодов E930–E949 в МКБ-9. В 1995 г. в эту базу поступило 6894 СС о случаях смерти, обусловленных НР. Таким образом, в зависимости от выбранного метода количество выявленных фНР различалось более чем в 34 раза (206 vs 6894 случаев), что, по мнению автора, подтверждает наличие проблемы определения истинной смертности от неблагоприятных последствий применения ЛС. Данные по демографическим показателям умерших, представленные

<sup>4</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). [https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

<sup>5</sup> Deaths for 282 selected causes, by 5-year age groups, race, and sex. National Center for Health Statistics. Database GM292. United States, 1979–96. [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_3.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_3.pdf), [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_6.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_6.pdf)

в базах NCHS и MedWatch, были схожими: мужчины составляли 55,3 и 55,5% соответственно, преобладали пациенты  $\geq 60$  лет. Группы же ЛП, являющихся причиной развития фНР, различались. В свидетельствах о смерти в основные группы таких ЛП вошли: другие и неуточненные ЛС (E947), антикоагулянты (E934.2), противосудорожные средства, производные гидантоина (E936.1), пенициллины (E930.0) и глюкокортикостероиды (E932.1). В СС в качестве подозреваемых ЛП наиболее часто указывались противоопухолевые средства и иммунодепрессанты (E933.1), другие и неуточненные ЛС (E947), другие и неуточненные препараты, действующие на сердечно-сосудистую систему (E942.9), антидепрессанты (E939.0), другие антипсихотические и нейролептические препараты и большие транквилизаторы (E939.3).

В исследовании G. Shepherd и соавт. [14] изучена тенденция смертности, связанной с НР, в США в период с 01.01.1999 по 31.12.2006. Источником данных являлись свидетельства о смерти. Для идентификации случаев смерти от НР использовались коды, которые отражали развитие НР при терапевтическом применении ЛС – Y40–Y59 в МКБ-10 (стала применяться в США с 1999 г.). В течение 8-летнего периода исследования зарегистрирован 2341 случай смерти, главной причиной которых было развитие НР. Выявлена четкая тенденция увеличения количества таких смертей: от 224 случаев в 1999 г. до 344 – в 2006 г. Средний уровень смертности от НР за изучаемый период составил 0,1 на 100 тыс. чел., ежегодные показатели варьировали от 0,08 до 0,12 на 100 тыс. чел. и повышались в течение 8-летнего периода на 0,0058 каждый год. Установленными факторами риска развития фНР являлись: пожилой возраст (для пациентов  $\geq 75$  лет отношение рисков (ОР) 6,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 6,30–7,69), мужской пол (ОР 1,19, 95% ДИ 1,10–1,30), негроидная раса (ОР 1,38, 95% ДИ 1,23–1,54), проживание в отдаленных сельских районах (ОР 2,05, 95% ДИ 1,76–2,38). Наиболее часто развитием фНР сопровождалось применение таких групп ЛП, как антикоагулянты (Y44.2), опиоидные и родственные анальгезирующие средства (Y45.0), иммунодепрессанты (Y43.4).

Другой подход к отбору данных при анализе свидетельств о смерти представлен в исследовании D.K. Wysowski, также выполненном в США [16]. Цель данной работы заключалась в выявлении рецептурных препаратов и/или групп препаратов, применение которых наиболее

часто было ассоциировано со случаями смерти. В свидетельствах о смерти 1999, 2001 и 2003 г. были выделены все коды МКБ-10, которые могли быть связаны с использованием ЛП, и отобраны те коды, в которых рецептурные ЛС были указаны в качестве основной причины  $\geq 1000$  смертей в течение одного года или способствовали ей (упоминались  $\geq 1000$  раз в течение одного года). Отдельно рассматривали коды заболеваний, в развитии которых рецептурные препараты могли выступать в качестве этиологического фактора. В 1999 г. было выявлено 16135 смертей, где применение рецептурных ЛП указывалось как основная причина смерти, в 2003 г. таких смертей было уже 25 031. Общее количество летальных исходов, в развитии которых ЛП сыграли определенную роль, было 46 523 и 72 080 соответственно. Прирост по обоим показателям составил 55%. Следует отметить, что в работе были представлены 18 кодов МКБ-10, 15 из которых были связаны с «отравлениями», определяемые авторами как передозировка, неправильное использование или ошибка применения ЛП, которые являлись случайными, намеренными или с неопределенными намерениями (9 кодов из раздела T36–T50, а также X41, X42, X44, X64, Y12, Y14). Как правило, случаи отравления были связаны с ЛП, влияющими на центральную нервную систему (рецептурные опиоидные и наркотические средства, бензодиазепины, антидепрессанты, седативные, противопаркинсонические и противоэпилептические средства). В ряде случаев в свидетельствах о смерти не были приведены конкретные ЛП/группы ЛП – коды T50,9 и X44 (другие и неуточненные лекарственные средства). Только 2 кода отражали развитие НР при применении ЛП: код Y43.3 – другие противоопухолевые препараты и код Y44.2 – антикоагулянты. Важной особенностью данной работы было включение кодов заболеваний, в этиологии которых важную роль играют ЛП. С учетом критерия включения ( $\geq 1000$  упоминаний в свидетельствах о смерти в течение года) отдельно были проанализированы 7 кодов МКБ-10: энтероколит, вызванный *Clostridium difficile* (A04.7), апластическая анемия неуточненная (D61.9), агранулоцитоз (D70), язва желудка (K25), язва двенадцатиперстной кишки (K26), пептическая язва неуточненной локализации (K27), другие уточненные поражения мышц (включая рабдомиолиз, M62.8). ЛП как основная причина развития этих заболеваний, приведших к летальному исходу, указывались в 7138 свидетельствах о смерти в 1999 г. и в 8402 – в 2003 г.;

общее количество упоминаний составило соответственно 21710 и 21842 (прирост 0,6%). Авторы отметили, что другие расстройства, такие как сердечная, печеночная и почечная недостаточность, в развитии которых ЛП имеют меньшее значение, не были включены; а такие заболевания/состояния, как анафилактический шок, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, злокачественный нейролептический синдром, не отвечали критерию включения ( $\geq 1000$  упоминаний).

В работе Т.Д. Мооре и соавт. [17] представлены результаты изучения серьезных НР, в том числе с летальными исходами, при применении зарегистрированных ЛП, как отпускаемых по рецепту, так и безрецептурных, сообщения о которых поступили в национальную базу США MedWatch с 1998 по 2005 г. (8 лет). Исключали СС, полученные в ходе проведения клинических исследований (КИ), а также СС, в которых в качестве основного подозреваемого препарата были указаны вакцины или пищевые добавки. Эксперты сами не оценивали причинно-следственную связь (ПСС) между подозреваемым ЛП (если указывалось несколько препаратов, учитывали только первый) и развитием НР, так как считали, что, отправляя СС, сообщающий предполагает наличие такой связи. Общее количество СС о серьезных НР увеличилось с 34966 в 1998 г. до 89842 в 2005 г. (в 2,6 раз), а о НР с летальным исходом – с 5519 до 15107 (в 2,7 раз). Было отмечено, что среди 15 ЛП, которые наиболее часто являлись причиной летального исхода, 7 относились к средствам для купирования боли и 4 – к воздействующим на иммунную систему. Учитывая особенности метода СС, авторы методологически верно подошли к интерпретации результатов, выявив практически 3-кратное увеличение поступления СС о серьезных НР и фНР за изучаемый период. Они сочли, что 25% этого роста могло быть связано как с ростом населения США, так и с увеличением потребления ЛП (оценку проводили по объему выписанных рецептов), а 15% – со значительным повышением (в 15,8 раз) количества СС о НР при применении 13 новых биотехнологических препаратов, прежде всего – ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Большое практическое значение как с точки зрения системы здравоохранения, так и методологических подходов представляет исследование D.Y. Wang и соавт. [18], в котором были

изучены фатальные токсические эффекты моноклональных антител (М-АТ) из группы блокаторов рецептора/лиганда программируемой смерти (PD-1/PD-L1) и блокаторов цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4). Данные препараты в настоящее время широко используются при лечении разных видов злокачественных новообразований как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной фармакотерапии. Фармакологический эффект при их применении наблюдается у значительной части пациентов, препараты часто вызывают стойкую ремиссию, отмечены даже случаи излечения. Однако серьезной клинической проблемой являются токсические эффекты данных М-АТ, связанные с активацией аутореактивных Т-клеток, повреждающих разные ткани и органы хозяина, что может явиться причиной летального исхода. В работе использовались два метода: ретроспективный анализ базы данных фармаконадзора ВОЗ (VigiLyze) и метаанализ КИ, проводимых в мире с использованием блокаторов PD-1/PD-L1 и блокаторов CTLA-4 у онкологических пациентов. В данном разделе мы более подробно остановимся на использовании метода СС. Из базы VigiLyze 30.01.2018 были отобраны СС, касающиеся 7 изучаемых препаратов: блокаторы CTLA-4 (ипилимумаб и тремелимумаб), блокаторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и блокаторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб). В исследование включали только индивидуальные отчеты о случаях с летальными исходами, связанными с известными иммунологическими НР выбранных М-АТ, и исключали случаи с предполагаемой смертью пациентов от онкологических заболеваний. Всего с 2009 г. по февраль 2018 г. в базе VigiLyze выявлено 31059 сообщений о развитии токсических НР при применении изучаемых препаратов, из них в 613 случаях зарегистрированы летальные исходы. Спектр НР во многом определялся группой М-АТ. При применении блокаторов CTLA-4 зарегистрировано 193 случая фНР, большинство из них были вызваны развитием колита ( $n = 135$ , 70% от количества фНР). При применении блокаторов PD-1/PD-L1 сообщалось о 333 случаях развития НР с летальным исходом, к которому наиболее часто приводило развитие пневмонита ( $n = 115$ , 35%), гепатита ( $n = 72$ , 22%) и нейротоксические эффекты ( $n = 50$ , 15%). При использовании комбинации блокаторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4 выявлено 87 фНР, наиболее частыми причинами смерти были колит ( $n = 32$ , 37%) и миокардит ( $n = 22$ ,

25%). На фоне применения всех вышеперечисленных препаратов самая высокая летальность отмечена при развитии миокардита – 52 случая из 131 зарегистрированных (39,7%), самая низкая – при развитии колита и эндокринных осложнений (5 и 2% соответственно). Фатальные токсические эффекты обычно возникали вскоре после начала комбинированной терапии (медиана составила 14,5 сут), при применении блокаторов PD-1/PD-L1 и ипилимумаба этот показатель равнялся 40 сут.

Коротко остановимся на результатах метаанализа, представленных D.Y. Wang и соавт. в этой же статье [18]. Всего в метаанализ было включено 112 проспективных исследований, общее количество пациентов составило 19 217. Была определена частота летальных исходов, связанных с развитием НР, для отдельных групп М-АТ и их комбинации: 0,36% для блокаторов PD-1 (33 фНР из 9136 выявленных), 0,38% для блокаторов PD-L1 (12 из 3164), 1,08% для блокаторов CTLA-4 (58 из 5368) и 1,23% при комбинации блокаторов PD-1/PD-L1 и CTLA-4 (19 из 1549). Авторы отметили, что риск смерти, связанный с осложнениями терапии выбранными М-АТ, реален, но значительно ниже летальности при обычных вмешательствах при онкологических заболеваниях, например хирургических операциях (1–10%), аллогенной трансплантации стволовых клеток (около 15%). Также смертность, связанная с лечением (от 0,36 до 1,23%), значительно ниже, чем почти 100% летальность при статистических солидных опухолях. Вместе с тем значительное увеличение использования иммунотерапии при различных типах злокачественных новообразований требует большей осведомленности онкологов, врачей отделений интенсивной терапии и других специалистов о серьезных токсических эффектах этих групп препаратов. По структуре фНР данные метаанализа мало отличались от приведенных выше результатов анализа базы VigiLyze [18].

В таблице 1 представлены сводные данные о выявленном количестве смертей, связанных с развитием НР, из всех рассмотренных нами в этом разделе исследований.

Авторы включенных в обзор статей, в которых были использованы данные официальной статистики, считают, что анализ свидетельств о смерти дает ложно низкие показатели смертности, связанной с НР на ЛП. Достаточно часто в качестве основной причины смерти указыва-

ется терминальное физиологическое состояние или заболевание без учета возможного влияния медикаментозного лечения. Например, если на фоне применения антитромботических препаратов пациент умирает от геморрагического инсульта, то именно «инсульт» указывается как основная причина смерти, и не всегда в свидетельстве о смерти отражается возможный вклад данной группы ЛП в развитие внутричерепного кровотечения. Часто при оценке конкурирующих диагнозов выбор делается не в пользу ятрогенных причин смерти, особенно если имели место медицинские ошибки. Также использование только кодов Y40–Y59 МКБ-10 не позволяет отразить весь спектр НР (что ярко демонстрирует работа D.K. Wysowski [16]), некоторые НР могут кодироваться как отравления (T36–T50, X40–X49), как заболевания/состояния или как ошибки применения ЛП (Y60–Y69). Это особенно важно учитывать в настоящее время в связи с существенным расширением самого понятия НР. К недостаткам метода, основанного на анализе свидетельств о смерти, относят и невозможность в большинстве случаев идентифицировать конкретный ЛП, применение которого привело к летальному исходу. Коды МКБ, как правило, указывают лишь группу ЛП, кроме того, часто в свидетельствах о смерти отмечают коды, в которых ЛП обозначен как «другие» и/или «неуточненные». Тем не менее данный метод изучения смертности, связанной с осложнениями медикаментозной терапии, считается полезным при оценке проблемы в ее долгосрочной перспективе [13, 14, 16, 19], для определения ЛП и/или групп ЛП с высоким риском развития фНЛ [16].

Одним из известных недостатков метода СС является проблема «недосообщения», которая распространяется и на случаи фНР. Изучен ряд основных причин, которые мешают специалистам здравоохранения информировать регуляторные органы о выявляемых НР: боязнь наказаний, проверок и судебных процессов; отсутствие четких доказательств наличия ПСС «ЛП–НР»; уверенность, что НР для зарегистрированных ЛП уже хорошо изучены и известны; недостаток времени; недостаточность знаний в области фармаконадзора [20, 21]. Надо учитывать, что на репортирование о НР могут влиять и второстепенные факторы, такие как время нахождения ЛП на фармацевтическом рынке и длительность мониторинга его безопасности [22]. Существенно увеличивают количество

**Таблица 1.** Смертность, связанная с развитием нежелательных реакций, по данным анализа свидетельств о смерти или баз спонтанных сообщений**Table 1.** Adverse drug reaction-related deaths according to the analysis of death certificates or spontaneous report databases

Источник литературы <i>Literature source</i>	Источник данных в исследовании <i>Source of data in the study</i>	Год (период) <i>Year (period)</i>	Количество смертей, абс. <i>Number of deaths, abs.</i>	Коды МКБ <i>ICD codes</i>
National Center for Health Statistics (USA) <sup>6</sup>	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1979–1996 (18 лет / 18 years)	180±29*	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
P.A. Chyka [13]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1995	206 (4741**)	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
	Спонтанные сообщения (база MedWatch) <i>Spontaneous reports (MedWatch database)</i>	1995	6894	E930–E949 (МКБ-9 / ICD-9)
G. Shepherd et al. [14]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1999–2006 (8 лет / 8 years) 1999 2006	224*** 344	Y40–Y59 (МКБ-10 / ICD-10)
D.K. Wysowski [16]	Свидетельства о смерти <i>Death certificates</i>	1999, 2001, 2003 1999 2001 2003	16 135 (46 523**) 18 619 (54 338**) 25 031 (72 080**)	T36–T50, X40–X49, Y69–Y69, Y40–Y59 +
		1999 2001 2003	7138 (21 710**) 7681 (21 099**) 8402 (21 842**)	A04.7, D61.9, D70, K25, K26, K27, M62.8 (МКБ-10 / ICD-10)
T.J. Moore et al. [17]	Спонтанные сообщения (база MedWatch) <i>Spontaneous reports (MedWatch database)</i>	1998–2005 гг. (8 лет / 8 years) 1998 2005	5519 15 107	Не применимо <i>Not applicable</i>

*Примечание.* МКБ-9 – Международная классификация болезней 9 пересмотра; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра.

\* Результат представлен в формате  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение).

\*\* В скобках указано общее количество упоминаний выбранных кодов МКБ (см. текст статьи).

\*\*\* Представлены результаты, полученные в первый и последний годы.

Note. ICD-9 – International Classification of Diseases, edition 9; ICD-10 – International Classification of Diseases, edition 10.

\* The result is presented as  $M \pm SD$  (mean  $\pm$  standard deviations).

\*\* The brackets include the total number of mentions of the selected ICD codes (see the article).

\*\*\* The results were obtained in the first and last year.

поступающих в базы фармаконадзора сообщений активные программы мониторинга, осуществляемые держателями регистрационных удостоверений. К недостаткам метода СС можно отнести и невозможность установить частоту НР, в том числе с летальными исходами. Однако данный метод, безусловно, полезен для быстрого выявления случаев/сигналов ФНР при применении новых ЛП, для изучения структуры таких НР, выделения групп и отдельных ЛП с повышенным риском летальных исходов при их использовании, а также для оценки тенденций в краткосрочном периоде [13, 18, 23, 24].

### Ретроспективные и проспективные исследования в лечебно-профилактических учреждениях

За рубежом начиная с середины 1970-х гг. активно проводятся КИ, в которых изучаются частота и структура серьезных НР, в том числе приводящих к летальным исходам [25, 26]. Обсуждение результатов метаанализов, в которые включены уже десятки КИ, проводимых в странах практически на всех континентах, представлено в следующем разделе данной статьи, и в этом разделе мы остановимся лишь на нескольких работах

<sup>6</sup> Deaths for 282 selected causes, by 5-year age groups, race, and sex. National Center for Health Statistics. Database GM292. United States, 1979–96. [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_3.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_3.pdf), [https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292\\_6.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/statab/gm292_6.pdf)



с целью обсуждения общей методологии и факторов, определяющих значительную вариабельность получаемых данных.

Следует отметить, что абсолютное большинство исследований в лечебно-профилактических учреждениях проводится на базе стационаров, в связи с чем информация о фНР среди амбулаторных пациентов недостаточна и не может считаться репрезентативной [5]. Распространенность фНР среди стационарных больных в основном колеблется от 0,05 до 0,95% от количества всех госпитализаций. Встречаются исследования с нулевой смертностью от НР, в основном это касается педиатрической популяции [27, 28]. В то же время в статье М. Grenouillet-Delacge и соавт. [29] смертность, обусловленная НР, составила 5,19% от всех госпитализированных пациентов. Вероятнее всего, такой высокий показатель объясняется включением в исследование пациентов ( $n = 405$ ) в тяжелом состоянии, лечение которых проводилось в отделении интенсивной терапии. Авторы отмечают, что независимыми факторами риска, наряду с возрастом  $\geq 75$  лет, были назначение одновременно более трех препаратов (ОР 6,90, 95% ДИ 1,44–33,00) и наличие лейкоза (ОР 6,19, 95% ДИ 2,07–18,53).

В исследовании J. Ebbesen и соавт. [30] получены наиболее высокие показатели смертности, связанной с использованием ЛП, в отделении внутренних болезней: 18,2% от общего количества смертей и 0,95% от количества госпитализированных пациентов. Исследование проводили в Норвегии в течение двух лет (1993–1995 гг.). За этот период в отделение было госпитализировано 13992 человек, из них 96% – по экстренным показаниям. Всего умерли 732 пациента, и смерть, связанную с развитием фНР, установили в 133 случаях. В этой работе учитывали летальные исходы, связанные с ошибками применения ЛП, в том числе передозировкой. В 48,1% случаев применение ЛП имело прямую связь с летальным исходом, а в 51,9% – лишь косвенную (8,7 и 9,4% от общего количества смертей соответственно). Важной особенностью данного исследования был обязательный учет результатов аутопсии. Это имело решающее значение в выявлении и/или подтверждении роли НР в наступлении летального исхода у 75 из 133 пациентов. Следует отметить, что действительно не во всех исследованиях проводится корректировка данных по результатам аутопсии, и эта проблема обсуждается в литературе [13, 30].

По результатам длительного 20-летнего мониторинга НР (с 1974 по 1993 г.) в отделе-

ниях внутренних болезней трех стационаров Швейцарии частота фНР составила 0,054% от общего количества госпитализаций [31]. В данном исследовании не регистрировали случаи, связанные с лекарственной зависимостью, преднамеренным или случайным отравлением ЛП, но рассматривали случаи ошибок при применении ЛС, например передозировку. Также в программе активного мониторинга учитывали только НР, имеющие определенную или вероятную взаимосвязь с летальным исходом. Медиана возраста пациентов изучаемой когорты составила 68 лет (диапазон от 11 до 103 лет), 49% составляли пациенты женского пола. Наиболее часто в качестве подозреваемых препаратов указывались противоопухолевые препараты и антикоагулянты/тромболитики, при этом частота развития летальных НР для них составила 0,202 и 0,032% соответственно.

В исследовании L. Juntti-Patinen и P.J. Neuvonen [32], проведенном в 2000 г. в университетской клинике Хельсинки в 10 отделениях разного профиля, смертность в результате развития НР составила 0,05% от всех госпитализаций, или 5% от всех случаев смерти в клинике (75 из 1511). Следует отметить, что в данной работе в анализ были включены только случаи летальных исходов, имеющие определенную или вероятную ПСС с развитием НР (по классификации ВОЗ), исключались случаи суицидов и случайной передозировки ЛП. На втором этапе были проанализированы выданные свидетельства о смерти и установлено, что в них были учтены только 10% ранее выявленных смертей, определенно или вероятно связанных с применением ЛП. Наиболее частыми причинами летального исхода являлись развитие желудочно-кишечного или внутричерепного кровотечений ( $n = 26$ ), вызванных антикоагулянтами (преимущественно варфарином,  $n = 12$ ), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) ( $n = 6$ ), комбинацией НПВП с глюкокортикостероидами ( $n = 8$ ), а также нейтропения ( $n = 22$ ), сопровождающаяся развитием сепсиса, при приеме цитостатиков или иммунодепрессантов (кортикостероиды, циклоспорин). В исследовании выявлено по два случая смерти пациентов в результате: а) развития острой почечной недостаточности (при приеме ибупрофена и введении контраста); б) развития печеночной недостаточности при применении НПВП; в) развития псевдомембранозного колита на фоне антибактериальной терапии. Наибольшее количество смертей, обусловленных развитием НР, приходилось

на возрастную группу 45–65 лет. Авторы отмечают, что полученные результаты нельзя экстраполировать на общую популяцию в целом, так как в университетских клиниках, как правило, сконцентрированы пациенты с тяжелыми заболеваниями, получающие ЛП с высокими рисками развития НР.

Е. Montane и соавт. [33] было проведено ретроспективное исследование смертности, связанной с применением ЛП, в больнице Universitat Germans Trias i Pujol в Испании. Проанализировано 1135 историй болезней пациентов, умерших в клинике в 2015 г., и выявлено 73 случая смерти, связанных с фНР (7% от общего количества смертей и 0,34% от числа госпитализаций). У 38 пациентов (52%) развитие НР при назначении ЛП являлось основной причиной смерти, у 35 (48%) — содействовало неблагоприятному исходу. Средний возраст пациентов в группе исследования составил 72 года (диапазон от 19 до 94 лет), с преобладанием пациентов мужского пола (72,6%). Средняя продолжительность нахождения в стационаре составила 5 сут, среднее количество одновременно назначаемых ЛП — 7. Наиболее частыми клиническими проявлениями НР, приведших к летальному исходу, являлись внутрисерепное кровоизлияние (в 32% случаев) и инфекции на фоне приема иммуносупрессоров (43,8%); соответственно подозреваемыми в развитии вышеперечисленных НР были противоопухолевые (40%), глюкокортикостероиды (18%) и антиромботические ЛП (33%). В данной работе к факторам риска летальных исходов при применении ЛП отнесены пол, возраст и количество назначенных ЛС. Важно отметить, что авторы данного исследования установили, что в 37 случаях к летальному исходу привели ошибки применения ЛП. Неблагоприятное лекарственное взаимодействие было установлено в 32 случаях, неправильный выбор ЛП и применение ЛП, не соответствующего состоянию пациента, — в 4 случаях и недостаточная длительность лечения — в 1. Так как все НР, связанные с медицинскими ошибками, считаются предотвратимыми, авторы пришли к выводу, что почти в половине случаев летальных исходов можно было избежать.

### **Метаанализы, фармакоэпидемиологические исследования**

Один из наиболее часто цитируемых метаанализов, в котором акцент делали на оценку серьезных, в том числе летальных, НР у госпи-

тализированных пациентов, выполнен в США J. Lazagou и соавт. в 1998 г. [34]. В данный метаанализ было включено 39 проспективных исследований, проведенных в стационарах США с 1965 по 1996 год (период — 32 года). Критерием включения исследования в метаанализ было использование определения НР, утвержденное ВОЗ, в связи с чем исключались случаи передозировки, преднамеренного или случайного отравления, лекарственной зависимости, ошибки при применении ЛП, неэффективность ЛП, некомплаентность пациентов. Учитывали только НР с определенной или вероятной ПСС «ЛП–фНР». На первом этапе отдельно рассматривали ADRAd и ADRIn, затем данные объединяли. По результатам метаанализа в целом частота развития НР (несерьезных + серьезных) составила 15,1% (95% ДИ 12,0–18,1%), частота развития серьезных НР — 6,7% (95 ДИ 5,2–8,2%), а летальных НР — 0,32% (95% ДИ 0,23–0,41%) от общего количества госпитализированных пациентов. Проведенный с учетом полученных результатов расчет показал, что в 1994 г. в США серьезные НР были зарегистрированы у 2216000 госпитализированных пациентов (95% ДИ 1721000–2711000), при этом в 106000 случаев (95% ДИ 76000–137000) они привели к летальному исходу, что составило 4,6% (95% ДИ 3,3–6,0%) от зарегистрированных смертей от всех причин (2286000). Эти данные позволили авторам сделать заключение, что в 1994 г. в США НР занимали 4–6-е место среди основных причин смерти, уступая (если рассматривать минимальное значение — 76000) сердечно-сосудистым заболеваниям, онкологии, инсультам, заболеваниям легких и травмам. В работе рассматривались 4 фактора, влияющих на частоту развития НР: продолжительность госпитализации, возраст, пол и особенности лекарственной терапии. В течение 32 лет не было выявлено изменения частоты развития НР, что, по мнению авторов, можно объяснить разнонаправленным влиянием двух процессов: уменьшением продолжительности госпитализаций и увеличением количества одновременно назначаемых препаратов за изучаемый период. Авторы отметили, что по результатам проведенного метаанализа им не удалось оценить вклад в частоту развития НР других известных факторов риска: наличия почечной/печеночной недостаточности, тяжести заболевания, хронического алкоголизма, типа отделения/стационара.

В 2015 г. в работе J.C. Vouby и соавт. [5] был проведен расчет возможных смертей в Европе,

обусловленных развитием фНР, на основании данных европейских эпидемиологических наблюдательных исследований (проспективных и ретроспективных), опубликованных в период с 01.01.2000 по 03.09.2014. Всего в обзор было включено 47 КИ, из них в 42 оценивалась частота ADRAd и/или ADRIn, в 5 изучались НР у амбулаторных пациентов. Частота фНР среди госпитализированных пациентов была представлена в 34 КИ, разброс значений составил от 0,05 до 0,5% от количества всех госпитализаций. Авторы объединили эти показатели с данными WHO European Hospital Morbidity Database. В 2013 г. в европейских странах проживало 504 млн чел., из них в течение года было госпитализировано 83,8 млн. Таким образом, в 2013 г. в Европе НР могли стать причиной смерти от 42 000 до 419 000 чел. Авторы отметили, что в большинстве КИ частота фНР составляла менее 0,5%, поэтому фактическое количество смертей от НР, вероятнее всего, ниже расчетной максимальной цифры.

Популяционное исследование, основной целью которого было изучение частоты фНР, проведено в Швеции [35]. Из Реестра причин смерти Национального совета здравоохранения и социального обеспечения Швеции случайным образом были отобраны свидетельства о смерти одного из семи умерших в период с 01.01.2001 по 31.12.2001 людей в трех графствах в юго-восточной части страны. Наличие у всех жителей Швеции уникальных личных идентификационных номеров позволяет связывать разные реестры и проследить по медицинским записям и рецептам не только историю заболевания, но и историю применения назначенных ЛП. Также в этом исследовании использовали данные национальной базы СС. Оценка ПСС «ЛП–фНР» проводилась в соответствии с критериями ВОЗ, рассматривались случаи с высокой степенью достоверности ПСС (определенной, вероятной и возможной). Всего в 2001 г. в Швеции умерли 11 015 человек, в исследование было отобрано 1574 свидетельства о смерти, по которым собрали и проанализировали всю необходимую медицинскую информацию, включая историю приема ЛП за последний год жизни (для 1553 умерших) и результаты аутопсии (для 83 умерших). Выявление фНР проводили в 2 этапа с участием фармацевтов и клинических фармакологов. Развитие фНР явилось причиной смерти в 49 случаях из 1574 (3,1%, 95% ДИ 2,2–4,0%). Наиболее часто к смерти приводили следующие НР: желудочно-кишечные

кровотечения ( $n = 18$ , 37%), внутричерепные кровотечения ( $n = 14$ , 29%), сердечно-сосудистые расстройства ( $n = 5$ , 10%), другие кровотечения ( $n = 4$ , 8%) и почечная дисфункция ( $n = 3$ , 6%). В качестве подозреваемых ЛП указывали антиромботические препараты ( $n = 31$ , 63%), НПВП ( $n = 9$ , 18%), антидепрессанты ( $n = 7$ , 14%) и сердечно-сосудистые средства ( $n = 4$ , 8%). Отметим, что при анализе только свидетельств о смерти было выявлено всего 8 случаев летальных исходов, обусловленных развитием НР. В национальной базе СС Швеции имелось извещение только об одной фНР, выявленной в данной работе. Ограничениями данного исследования являлись его ретроспективный дизайн и, как отмечали авторы, отсутствие в медицинских записях информации об использовании безрецептурных и растительных ЛП. К преимуществам работы можно отнести ее популяционный характер, комплексный и мультидисциплинарный подход к изучению проблемы фНР.

В метаанализе Т.К. Patel и Р.В. Patel [15], опубликованном в 2018 г., изучена смертность, обусловленная ADRAd. Был проведен поиск проспективных исследований, в которых изучались ADRAd, путем скрининга англоязычной литературы, используя PubMed®, Google Scholar, а также систематических обзоров Кокрейновской базы данных с помощью соответствующих ключевых терминов в период с января 2000 по декабрь 2016 г. По результатам поиска в метаанализ было включено 49 исследований, проведенных в разных странах мира на разных континентах. В целом из 324 203 пациентов 10 444 были госпитализированы в связи с развитием НР, которые привели к летальному исходу в 419 случаях. Частота фатальных ADRAd варьировала от 0,00% (19 КИ) до 5,19% (1 КИ) [26], среднее значение составило 0,20% (95% ДИ 0,13–0,27%) от всех госпитализированных. Этот показатель существенно варьировал в зависимости от возрастной группы пациентов и профиля отделения: у педиатрических пациентов он составлял 0,01%, у пожилых – 0,44%; также более высокая распространенность фатальных ADRAd выявлена в отделениях интенсивной терапии (1,72%), многопрофильных отделениях (0,38%), отделениях неотложной помощи (0,23%). Более высокие значения распространенности фатальных ADRAd показывали КИ, проведенные в США (0,55%) и Африке (0,34%), по сравнению с КИ, проведенными в Европе (0,20%) и Азии (0,07%). Анализ НР, приведших к летальному исходу, выявил

в целом 26 диагнозов/терминов, относящихся к 13 системно-органным классам (в терминах Медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA), при этом поражения нервной системы выявлены в 1/3 случаев (37,45%). Наиболее часто к летальным исходам приводили следующие НР: внутрисерпное кровоизлияние (35,39% всех случаев НР), почечная недостаточность (10,29%), желудочно-кишечное кровотечение (9,88%). Всего 76 различных ЛП подозревались в развитии фНР. В 1/3 случаев (34,98%) в качестве причины летального исхода указаны варфарин, аспирин, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и дигоксин. Установлена различная роль ЛП в развитии фНР в разных возрастных группах. В педиатрической популяции наибольшее значение имели противомикробные препараты, в группе пожилых пациентов – варфарин, дигоксин, ингибиторы РААС и диуретики, в объединенной группе взрослых и пожилых – варфарин, аспирин, противотуберкулезные препараты и иммунодепрессанты. Авторы обращали внимание на ряд ограничений данного метаанализа: исключение ретроспективных исследований, включение только англоязычных статей, анализ смертности, вызванной развитием НР, только у пациентов, которые умерли в стационаре. Все эти моменты могли повлиять на общую оценку проблемы фНР.

Сводные данные о частоте фНР по результатам рассмотренных метаанализов приведены в таблице 2.

Таким образом, проведение клинических и фармакоэпидемиологических исследований позволяет выявить большее количество фНР, чем анализ данных официальной статистики смертности и информации баз СС. Именно расчеты, проведенные с использованием результатов КИ, позволили установить важное место НР среди основных причин смерти [5, 34]. Однако и КИ имеют свои ограничения. На результаты значительно влияют выбранная методология проведения КИ (например, какие случаи НР включаются, способ отбора случаев) и его дизайн (проспективное, ретроспективное, фармакоэпидемиологическое). По мнению D.W. Bates [36], если в качестве экспертов работают клиницисты, то они чаще связывают летальные исходы с тяжелым течением заболевания, а клинические фармакологи и фармацевты, наоборот, склонны переоценивать роль ЛП. Вариабельность при определении частоты фНР зависит от многих факторов, к основным относят возраст пациента (дети, взрослые, пожилые), профиль стационара (городская больница или университетская клиника), профиль отделения, длительность нахождения в стационаре, регион мира, количество одновременно принимаемых пациентом ЛП [37].

**Таблица 2.** Частота фатальных нежелательных реакций по данным метаанализов

**Table 2.** Prevalence of fatal adverse drug reactions according to meta-analyses

Источник (год публикации) <i>Source (year of publication)</i>	Годы (период) <i>Years (period)</i>	Регион мира <i>World region</i>	Количество включенных в метаанализ клинических исследований (дизайн) <i>Number of clinical studies included in the meta-analyses (design)</i>	Частота фатальных нежелательных реакций, % от количества госпитализаций (95% ДИ) <i>Prevalence of fatal adverse drug reactions, % of hospital admissions (95% CI)</i>	Общее количество смертей* (95% ДИ) <i>Total number of deaths* (95% CI)</i>
J. Lazarou et al. (1998) [34]	1966–1996 (32 года / 33 years)	США <i>USA</i>	39 (проспективные / <i>prospective</i> )	0,32 (0,23–0,41)	На 1994 г. / <i>For 1994</i> 106 000 (76 000–137 000)
J.C. Bouvy et al. (2015) [5]	2000–2014 (15 лет / 15 years)	Европа <i>Europe</i>	34 (ретро- и проспективные / <i>retro- and prospective</i> )	0,05–0,52	На 2013 г. / <i>For 2013</i> 42 000–419 000
T.K. Patel, P.B. Patel (2018) [15]	2000–2016 (17 лет / 17 years)	Не ограничивался <i>Not limited</i>	49 (проспективные / <i>prospective</i> )	0,20 (0,13–0,27)	Нет данных / <i>No data</i>

*Примечание.* ДИ – доверительный интервал.

\* Расчетные показатели ежегодного количества смертей, связанных с применением лекарственных препаратов.

Note. CI – confidence interval.

\* An estimation of the annual number of deaths associated with the use of medicinal products.

## Заключение

Смертность, обусловленная развитием НР при применении ЛП, остается важной проблемой мирового здравоохранения. Для изучения распространенности и структуры фНР применяются следующие основные методы: анализ свидетельств о смерти, метод СС и проведение специальных КИ с целью оценки безопасности фармакотерапии. Выбор методологического подхода может оказать существенное влияние на результаты исследования фНР. На примерах конкретных работ нами проанализированы особенности каждого метода, выявлены их преимущества и ограничения. Сравнение разных способов изучения фНР показало, что наиболее точную и полную информацию возможно получить при проведении КИ. Важно отметить, что данные, полученные при проведении КИ в разных странах, различаются, и это свидетельствует о важности изучения проблемы фНР

на национальном уровне. Отдавая приоритет КИ, мы хотели бы подчеркнуть исключительную важность метода СС для быстрого выявления случаев фНР при применении новых ЛП.

Авторам при подготовке данного обзора не удалось найти в отечественных источниках концептуальных статей, посвященных проблеме смертности, связанной с применением ЛП. Тем не менее мы считаем, что проблема фНР является актуальной и в Российской Федерации, и ею необходимо заниматься, объединяя усилия всех специалистов здравоохранения, особенно работающих в сфере фармаконадзора. Безусловно, можно экстраполировать данные, накопленные при изучении фНР в мировой практике здравоохранения, на российскую популяцию, но для разработки эффективных стратегий по предотвращению смертей при применении ЛП в Российской Федерации необходимо инициирование собственных исследований в этой области.

## Литература / References

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. [Astakhova AV, Lepakhin VK. *Drugs. Adverse reactions and safety controls*. Moscow: Eksmo; 2008 (In Russ.)]
2. Зборовский АБ, Тюренков ИН, Белоусов ЮБ. *Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств*. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. [Zborovsky AB, Tyurenkov IN, Belousov YuB. *Adverse side effects of drugs*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.)]
3. Aronson JK. Distinguishing hazards and harms, adverse drug effects and adverse drug reactions: implications for drug development, clinical trials, pharmacovigilance, biomarkers, and monitoring. *Drug Saf*. 2013;36(3):147–53. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0019-9>
4. Ferner RE. Hazards, risks and reality. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33(2):125–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04013.x>
5. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf*. 2015;38(5):437–53. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0281-0>
6. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. 2008;42(7):1017–25. <https://doi.org/10.1345/aph.1L037>
7. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320(7241):1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1036>
8. Taché SV, Sönnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7–8):977–89. <https://doi.org/10.1345/aph.1P627>
9. Batel Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:413–26. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S115689>
10. Lundkvist J, Jönsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004;18(3):275–80. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00239.x>
11. Sultana J, Cutroneo P, Trifiro G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother*. 2013;4(Suppl 1):S73–7. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120957>
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
13. Chyka PA. How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the United States? *Am J Med*. 2000;109(2):122–30. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00460-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00460-5)
14. Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999–2006. *Ann Pharmacother*. 2012;46(2):169–75. <https://doi.org/10.1345/aph.1P592>
15. Patel TK, Patel PB. Mortality among patients due to adverse drug reactions that lead to hospitalization: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(6):819–32. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2441-5>

16. Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf.* 2007;30(6):533–40. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730060-00007>
17. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1752–9. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1752>
18. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
19. Adler NE, Rehkopf DH. U.S. disparities in health: descriptions, causes, and mechanisms. *Annu Rev Public Health.* 2008;29:235–52. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090852>
20. Generali JA, Danish MA, Rosenbaum SE. Knowledge of and attitudes about adverse drug reaction reporting among Rhode Island pharmacists. *Ann Pharmacother.* 1995;29(4):365–9. <https://doi.org/10.1177/106002809502900404>
21. Kessler DA. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA.* 1993;269(21):2765–8. <https://doi.org/10.1001/jama.269.21.2765>
22. Goldman SA. Limitations and strengths of spontaneous reports data. *Clin Ther.* 1998;20(Suppl C):C40–4. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(98\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80007-6)
23. Duggirala HJ, Topping JM, Smith E, Bright RA, Baker JD, Ball R, et al. Use of data mining at the Food and Drug Administration. *J Am Med Inform Assoc.* 2016; 23(2):428–34. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocv063>
24. Журавлева ЕО, Вельц НЮ, Кутехова ГВ, Дармо-стуква МА, Аляутдин РН. Сигнал как инструмент системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(2):61–7. [Zhuravleva EO, Velts NYu, Kutekhova GV, Darmostukova MA, Alyautdin RN. Signal as a tool of the pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(2):61–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-61-67>
25. Caranasos GJ, May F, Steward RB, Cluff LE. Drug-associated deaths of medical inpatients. *Arch Intern Med.* 1976;136(8):872–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630080014006>
26. Porter J, Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA.* 1997;277(9):879–81. <https://doi.org/10.1001/jama.1977.03270360041015>
27. Oehme AK, Rashed AN, Hefele B, Wong ICK, Rascher W, Neubert A. Adverse drug reactions in hospitalised children in Germany are decreasing: results of a nine year cohort-based comparison. *PLoS One.* 2012;7(9):e44349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044349>
28. Weiss J, Krebs S, Hoffmann C, Werner U, Neubert A, Brune K, Rascher W. Survey of adverse drug reactions on a pediatric ward: a strategy for early and detailed detection. *Pediatrics.* 2002;110(2):254–7. <https://doi.org/10.1542/peds.110.2.254>
29. Grenouillet-Delacré M, Verdoux H, Moore N, Haramburu F, Miremont-Salamé G, Etienne G, et al. Life-threatening adverse drug reactions at admission to medical intensive care: a prospective study in a teaching hospital. *Intensive Care Med.* 2007;33(12):2150–7. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0787-8>
30. Ebbesen J, Buajodet I, Erikssen J, Brors O, Hillberg T, Svaar H, Sandvik L. Drug related deaths in a department of internal medicine. *Arch Int Med.* 2001;161(19):2317–23. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.19.2317>
31. Zoppi M, Braunschweig S, Kuenzi UP, Maibach R, Hoigne R. Incidence of lethal adverse drug reactions in the comprehensive hospital drug monitoring, a 20-year survey, 1974–1993, based on the data of Berne/St. Gallen. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(5):427–30. <https://doi.org/10.1007/s002280000158>
32. Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(7):479–82. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0501-2>
33. Montané E, Arellano AL, Sanz Y, Roca J, Farré M. Drug-related deaths in hospital inpatients: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(3):542–52. <https://doi.org/10.1111/bcp.13471>
34. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200–5. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
35. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;65(4):573–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03064.x>
36. Bates DW. Adverse drug reactions in hospitalized patients – reply. *JAMA.* 1998;280(20):1741.
37. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc.* 2017;57(6):729–38. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>

**Вклад авторов.** И.Л. Асецкая – поиск, отбор и анализ данных литературы, разработка структуры обзора, написание и редактирование текста рукописи; В.А. Поливанов – поиск, отбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; С.К. Зырянов – разработка концепции обзора, редактирование, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Irina L. Asetskaya—search, selection, and analysis of literature data, outlining of the review, writing and editing of the text of the manuscript; Vitaliy A. Polivanov—search, selection, and analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; Sergey K. Zyryanov—elaboration of the review concept, editing and approval of the final version of the manuscript for publication.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Sergey K. Zyryanov 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

**Асецкая Ирина Львовна**, канд. мед. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>  
[asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

**Поливанов Виталий Анатольевич.**  
SPIN-код РИНЦ: 1699-3254  
[pvit74@gmail.com](mailto:pvit74@gmail.com)

**Зырянов Сергей Кенсариневич**, д-р мед. наук, профессор.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

*Статья поступила 17.07.2022*  
*После доработки 28.09.2022*  
*Принята к печати 06.12.2022*

**Irina L. Asetskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>  
[asetskayail@gmail.com](mailto:asetskayail@gmail.com)

**Vitaliy A. Polivanov.**  
SPIN-code RSCI: 1699-3254  
[pvit74@gmail.com](mailto:pvit74@gmail.com)

**Sergey K. Zyryanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>  
[sergey.k.zyryanov@gmail.com](mailto:sergey.k.zyryanov@gmail.com)

*Article was received 17 July 2022*  
*Revised 28 September 2022*  
*Accepted for publication 6 December 2022*