

На правах рукописи



СОЛОДУХИНА

Ольга Алексеевна

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ
МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Улан-Удэ – 2019

Работа выполнена в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Суфианова Галина Зиновьевна – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; кафедра фармакологии, заведующий

Гуляев Сергей Миронович – кандидат медицинских наук; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук; лаборатория экспериментальной фармакологии, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «18» июня 2019 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>.

Автореферат разослан «17» апреля 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук, доцент



В. Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарственных средств (ЛС), или нежелательные реакции (НР), определяются ВОЗ как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах (ВОЗ, 2008). В настоящее время НР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов (Shashi A. et al., 2010).

В странах с высоким уровнем здравоохранения существуют базы данных НР (Vigibase, Eudravigilance). При анализе НР на лекарственные препараты в Российской Федерации вышеуказанные источники информации не могут быть использованы в полной мере вследствие демографических, генетических особенностей, а также технологических возможностей производства препаратов. Всё это обуславливает актуальность проведения клинико-фармакологического анализа результатов мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в медицинских организациях Иркутской области, объясняет выбор темы, постановку цели и задач настоящей диссертационной работы. Несмотря на законодательную базу, во всем мире лишь 3,9 % врачей сообщают о НР (Mendes D. et al., 2015), в связи с чем важным является проведение исследований по изучению причин низкой активности врачей по выявлению и регистрации НПР.

Исследователи считают, что существенная часть нежелательных реакций (от 20 до 50 %) предотвратима (Temple M.E. et al., 2004; Takata G.S. et al., 2008; Kupac D.L. et al., 2009). В настоящее время динамическая оценка соотношения польза/риск фармакотерапии является обязательной на всех этапах обращения лекарственного препарата. Применение лекарств в клинической практике требует убедительных доказательств их эффективности и безопасности (Косенко В.В., 2016; Чекман И.С. и др., 2016).

По данным Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (Левахин В.К., 2012) среди всех осложнений медикаментозной терапии преобладают реакции НР типа «А», то есть связанные с фармакологическим действием препаратов. Следовательно, их можно прогнозировать и предупреждать. Для решения проблемы профилактики осложнений фармакотерапии (ОФТ) необходимо, прежде всего, совершенствование государственной системы контроля качества лекарственных средств, а именно:

- изменение системы наблюдения за проведением клинических исследований, что позволит уменьшить возможность регистрации и поступления на фармацевтический рынок некачественных препаратов;
- усиление контроля за безопасным применением лекарств, под которым понимаются выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций ЛС.

В перечне мероприятий по улучшению системы контроля качества лекарственных средств на федеральном и региональном уровнях мониторингу безопасности лекарств отводится особая роль. Определение переносимости

и безопасности лекарственных средств должно проводиться на стадии их доклинического и клинического изучения.

Степень разработанности темы исследования. В профессиональный стандарт функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога внесена позиция проведения эффективной и безопасной антибактериальной терапии, которая зависит от планирования структуры закупаемых антибактериальных препаратов (АБП). Решить данную задачу очень сложно из-за модификации качественных характеристик микробных популяций, своеобразия местного микробного пейзажа, зависящего от эпидемиологических регионарных данных, врачебных пристрастий, финансовых возможностей конкретного стационара, частоты проявлений лекарственной токсичности. Поэтому проблема выбора оптимального АБП, в том числе с учетом частоты возникновения НР, активно разрабатывается в последние годы (Овчинникова Е.А., 2007; Лепяхин В.К., Астахова А.В., 2012). Технологии мониторинга безопасности АБП на региональном уровне пока нет, а её критерии могут служить показателями качества оказания медицинской помощи населению конкретной медицинской организацией.

Таким образом, повышение эффективности системы мониторинга безопасности ЛС, уменьшение риска развития осложнений лекарственной терапии являются актуальными проблемами, что определило выбор темы, постановку цели и задач настоящей диссертационной работы.

Цель работы – повышение эффективности мониторинга безопасности антибактериальных лекарственных средств и разработка рекомендаций по улучшению качества антибактериальной фармакотерапии в медицинских организациях Иркутской области.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выявления нежелательных реакций на применение антибактериальных препаратов.
2. Изучить структуру клинических проявлений нежелательных реакций на антибактериальные препараты.
3. Установить особенности регистрируемых нежелательных реакций по причинно-следственной связи и исходам разрешения осложнений антибактериальной терапии.
4. Определить уровень осведомленности врачей о работе системы фармаконадзора и способ мотивации специалистов к участию в мониторинге безопасности лекарственных средств.
5. Разработать рекомендации по улучшению качества системы контроля за безопасным применением лекарств в медицинских организациях Иркутской области.

Научная новизна. Впервые определены основные типы нежелательных реакций на антибактериальные лекарственные средства, используемые на территории Иркутской области. Впервые Установлены группы антибактериальных лекарств, наиболее часто вызывающих осложнения

фармакотерапии. Среди всех сообщений на нежелательные реакции 32,5 % извещений приходится на антибактериальные препараты. При их назначении регистрируются различные клинические типы нежелательных реакций; у пациентов стационаров преобладают поражения желудочно-кишечного тракта (25,6 %), у амбулаторных больных – вегетативные (5 %) и кожные (26 %) реакции. По критериям соответствия причинно-следственной связи неблагоприятные реакции на антибактериальные препараты, регистрируемые специалистами медицинских организаций Иркутской области, распределяются на: вероятные (38,24 %), сомнительные (37,95 % случаев), возможные (29,8 %); по вариантам разрешения: выздоровление без последствий (55,8 %), госпитализация или её продление (43,2 % наблюдений) и летальный исход (1,0 %).

Впервые сформулировано, что проведение мониторинга безопасности АБП позволяет прогнозировать риск возникновения НР и может служить основанием формирования алгоритмов назначения АБП для проведения персонализированной фармакотерапии больных.

Практическая значимость работы. Результаты проведенного исследования способствуют предотвращению нежелательных побочных реакций при использовании антибактериальных препаратов. Формуляр лекарственных средств медицинских организаций Иркутской области должен быть составлен с учётом индивидуальных особенностей реагирования пациентов и фармакологических свойств антибактериальных препаратов, что позволит улучшить качество медицинской помощи.

Материалы диссертационного исследования включены в лекционные курсы кафедр клинической фармакологии и терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; используются на семинарских и практических занятиях для ординаторов и врачей на циклах тематического и общего усовершенствования (акт о внедрении от 12.09.2018 г.).

Результаты исследования и основные рекомендации по профилактике НР внедрены в лечебную практику медицинских организаций Иркутской области: ФГБУЗ Больница ИНЦ СО РАН (справка о внедрении от 11.09.2018 г.), ОГБУЗ «Клинический госпиталь Ветеранов войн» (справка о внедрении от 10.09.2018 г.).

Методология и методы исследования. Методологической основой работы служили системный анализ, действующее законодательство РФ, федеральные законы, постановления и распоряжения Правительства РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, нормативная база систем контроля, обеспечения качества и подтверждения соответствия лекарств в РФ, а также активное мониторирование работы медицинских организаций, специалисты которых используют метод спонтанных сообщений.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод спонтанных сообщений, входящий в перечень наиболее предпочтительных по рекомендациям экспертов ВОЗ, может служить действенным инструментом Фармаконадзора по предупреждению осложнений лекарственной терапии.

2. Среди нежелательных реакций на антибактериальные препараты у больных среднего возраста преобладают аллергические реакции, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, у пожилых – вегетативные и анафилактические; у детей – аллергические реакции.

3. Мониторинг нежелательных реакций обязателен при использовании всех АБП препаратов, в том числе часто назначаемых и с приемлемым профилем безопасности – цефалоспоринов и фторхинолонов.

4. Факторами риска серьезных ОФТ антибактериальными препаратами являются: отягощенный аллергологический анамнез; полипрагмазия; высокие дозы антибактериальных препаратов; короткий интервал между курсами при повторном назначении.

5. Разработанные рекомендации по мониторингу безопасности антибактериальных препаратов позволяют повысить активность специалистов медицинских организаций в системе Фармаконадзора и снизить частоту НР.

Степень достоверности и апробация результатов. Настоящая работа основана на результатах мониторинга безопасности антибактериальных препаратов, наиболее активно назначаемых специалистами медицинских организаций Иркутской области. Использован комплекс современных информативных фармакологических и адекватных статистических методов исследования. Проведен анализ достаточного фактологического материала, по полученным результатам приведено итоговое заключение, сформулировано 5 выводов, которые аргументированы, вытекают из полученных данных и отвечают цели и задачам исследований.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: всероссийских конференциях и симпозиумах по актуальным проблемам клинической фармакологии (Якутск, 2015; Красноярск, 2016); Республиканской конференции терапевтов и геронтологов Бурятии (Улан-Удэ, 2016); научно-практических конференциях профессиональных ассоциаций хирургов, урологов, дерматологов Иркутской области (Иркутск, 2016; 2017; 2018); научно-практических конференциях профессиональной ассоциации клинических фармакологов Иркутской области (Иркутск, 2016; 2018).

Личное участие автора. Личный вклад автора состоит в получении исходных данных по НПР, поиске и анализе литературы, в формировании и статистической обработке базы данных, интерпретации полученных результатов, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе и оформлении диссертации.

Связь задач исследований с проблемным планом НИР. Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии Иркутской государственной меди-

цинской академии последиplomного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ в соответствии с комплексной научной программой «Мониторинг безопасности лекарственных средств» (номер регистрации 01201460243).

Публикации. По теме диссертации в открытой печати опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста; иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, перечня сокращений, списка литературы, включающего 168 источников на русском и 51 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в 2014–2018 гг. в Иркутской государственной медицинской академии последиplomного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре клинической фармакологии и на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) Иркутской области, который был создан в 2009 г. и функционировал в составе центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области (ЦКК и СЛС).

Методы исследования

Объектом исследования явились карты-извещения о НР на антибактериальные лекарственные средства.

Работа проводилась в 3 этапа: подготовительный, включающий выбор метода получения данных, этап сбора информации и аналитический этап.

На *первом этапе* были проведены образовательные лекции и семинары для врачей, содержащие информацию о целях и методах работы европейской системы фармаконадзора, о программе международного мониторинга лекарств ВОЗ, в которой участвует Россия с 1998 г., о результатах национальных мероприятий по фармаконадзору. Специалистам предлагалась анкета, ответы на вопросы которой обобщались и анализировались на последующих этапах исследования (750 анкет). Одной из главных задач обучения была мотивация врачей к участию в этой работе. Особо обращалось внимание коллег на то, что фармаконадзор – это надзор за препаратом, а не за врачом, который назначает препарат; это не попытка вмешаться в процесс лечения или поставить под сомнение компетентность врача. Цель данного этапа – сделать сообщения о нежелательных реакциях частью повседневной клинической практики, выработать «культуру сообщений».

На этапе *сбора информации* автор диссертации придерживалась следую-

щих критериев: метод должен быть простым в использовании, но объективным, то есть охватывать все группы больных, получающих медицинскую помощь в разных типах лечебных учреждений Иркутской области, и не иметь ограничений. Этим критериям удовлетворяет *метод спонтанных сообщений*. С учётом рекомендации ВОЗ по организации фармаконадзора [www.who.int/csr] было принято решение фиксировать все сообщения о подозреваемых НПР, включая уже известные, приведённые в аннотации. Метод спонтанных сообщений подразумевает заполнение карты-извещения установленного образца о подозреваемой нежелательной реакции лекарственного средства.

На *этапе сбора информации* для организации эффективной работы системы спонтанных сообщений посредством компьютерной сети была обеспечена доступность сведений, приведенных в картах-извещениях о подозреваемой НР для специалистов медицинских организаций Иркутской области. В карте-извещении указывались:

- ФИО, должность, место работы, контактная информация о специалисте, направившем сообщение;
- пол, возраст пациента, наличие (отсутствие) аллергических реакций в анамнезе и т.д.;
- торговое, международное непатентованное название, производитель, режим дозирования подозреваемого лекарственного средства;
- путь введения, продолжительность терапии других лекарственных средств, принимаемых пациентом, в том числе использованных самостоятельно;
- клинические проявления нежелательной реакции, даты начала и разрешения НР, принятые меры и т.д.;
- результаты лабораторных и других видов исследования, анамнестические сведения, сопутствующие заболевания и т.д.

В региональный центр извещения о НР поступали по электронной почте, факсу или по почте России. В соответствии с письмом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 г. № 04И-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты» были определены сроки предоставления информации: при серьезной НР – не позднее 1 рабочего дня; при НР, не относящейся к разряду серьезных, – в течение 10 рабочих дней. Все сообщения о НР проверялись и анализировались: специалисты центра, соблюдая конфиденциальность, связывались с лицом, заполнившим карту-извещение, или уполномоченным по фармаконадзору медицинской организации, где была выявлена НР.

Завершающий этап анализа информации состоял из: определения причинно-следственной связи (П-СС) между получаемым лекарством и нежелательной реакцией и подведения итогов мониторинга безопасности при использовании антибактериальных препаратов.

Для этого применялись критерии ВОЗ и алгоритм Наранжо (1981),

рекомендованные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, а именно, онлайн-версия, представленная на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (<http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1>).

Информацию из карты-извещения о НР заносили в электронную базу Росздравнадзора по web-интерфейсу. Всего в базу данных были внесены сведения по 343 картам-извещениям НР.

Информация о летальных исходах и других серьезных и нежелательных реакциях на лекарственные препараты (не отраженных в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства) направлялась в территориальное управление Росздравнадзора по Иркутской области с заключением клинического фармаколога и в ФЦ МБЛС в электронном виде по web-интерфейсу не позднее 1 рабочего дня с момента ее поступления.

Сведения о НР, не относящихся к разряду серьезных и непредвиденных, направлялись в ФЦ МБЛС в электронном виде не позднее 10 рабочих дней.

В ситуациях, требующих уведомления официальных инстанций, в том числе территориального управления Росздравнадзора (например, при регистрации нескольких случаев НР на ЛС одной производственной серии, предполагающих, что осложнения лекарственной терапии были связаны с несоответствием качества лекарственного препарата нормативным требованиям), подозреваемое лекарственное средство направлялось на экспертизу качества в Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области.

Для обеспечения валидности данных о группах ЛС использовалась анатомо-терапевтически-химическая (АТХ) классификация (ее первый уровень), рекомендованная ВОЗ (1981); для классификации поражений органов и систем – терминология, разработанная ВОЗ (WHO-ART).

В работе также применялась классификация ВОЗ (2012) по возрасту пациентов: молодой (18–44 года); средний (45–59 года); пожилой (60–74 лет); старческий (75–90 лет); долголетие (старше 90 лет).

При анализе НР главной информационной базой официально утвержденных инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ, использовался сайт государственного реестра лекарственных препаратов [<http://grls.rosminzdrav.ru>].

Результаты обработки спонтанных сообщений о НР на лекарственные средства заносились в базу данных, выполненную с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Все сведения о серьезных, нежелательных реакциях отправлялись в АИС Росздравнадзора, систематизировались в электронном виде и на бумажных носителях. Региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств совместно с территориальным управлением Росздравнадзора по Иркутской области была разработана схема взаимодействия участников системы Фармаконадзора при выявлении НР. Руководителем регионального центра ежемесячно в электронном формате представлялся в ФЦ МБЛС отчет о полу-

ченных сообщениях. Оригиналы карт-извещений, поступивших в РЦ МБЛС, и ежемесячных отчетов хранятся в архиве регионального центра.

Заполненное извещение необходимо и достаточно предоставлять факсом: тел./факс: (3952) 44-89-52; 44-14-26 или в электронном виде (предпочтительный вариант) по адресу rcmbls@mail.ru.

Годовой отчет предоставлялся в электронном виде (ADR@regmed.ru) и на бумажном носителе (Москва, 127051, Петровский бульвар, дом 8) в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора не позднее 31 января года, следующего за отчетным годом. Отчет утверждался руководителем регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Прибайкалья.

Если выявленная нежелательная реакция на лекарственный препарат обусловлена несоответствием его качества нормативным требованиям, подозреваемое лекарственное средство сразу направлялось на экспертизу качества в ЦКК и СЛС.

В региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области проводился анализ сведений о фальсифицированных и изъятых из обращения лекарственных препаратах. Устанавливались отечественные и зарубежные организации-производители лекарственных средств, на продукцию которых поступает наибольшее количество рекламаций. По электронной почте регулярно осуществлялась рассылка информации об изъятых из обращения лекарственных препаратах ответственным по вопросам контроля безопасности лекарств в медицинских организациях Иркутской области.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 6.1» (StatSoft) и Microsoft Excel (2007). Для нормально распределенных данных определяли среднее и доверительный интервал (95 %-й); сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах. Сравнение групп осуществляли методами Манна – Уитни и χ -квадрат. Различия между исследуемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки факторов риска развития нежелательных побочных реакций использовали дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ мониторинга безопасности антибактериальных препаратов

Ретроспективное исследование карт-извещений НР выполнялось в разные периоды времени, метод спонтанных сообщений на АБП (n=343) активно использовался в течение 3 лет (с 2014 по 2016 гг.). За годы работы РЦ МБЛС были отмечены разные периоды активности специалистов. На первом этапе ежегодное увеличение количества сообщений составило 80–90 %, что объясняется активной работой при решении проблемы мониторинга безопасности ле-

карственных средств сотрудников кафедры клинической фармакологии ИГМАПО и специалистов РЦ МБЛС.

Наиболее частой причиной развития НР были средства для профилактики и лечения инфекций: за период 2013–2016 гг. они в два раза чаще вызывали НР по сравнению с другими классами лекарственных препаратов (рисунок 1, таблица 1).

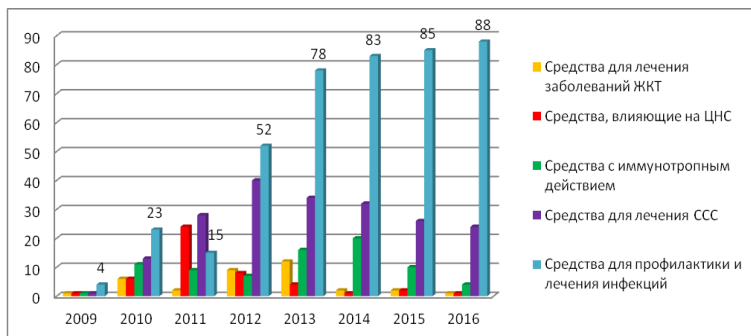


Рисунок 1 – Количество карт-извещений на лекарственные препараты, вызывающие нежелательные реакции

Таблица 1 – Частота регистрации нежелательных реакций (n=343) на антибактериальные препараты

Группы антибактериальных препаратов	НР	
	Кол-во	%
Аминогликозиды	5	1,46
Гликопептиды	8	2,33
Карбапенемы	22	6,41
Сульфаниламид с ТМП	3	0,87
Линкозамиды	3	0,87
Макролиды	12	3,50
Нитромидазолы	23	6,71
Пенициллины	24	7,00
Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	44	12,83
Тетрациклины	2	0,58
Фторхинолоны	60	17,49
Цефалоспорины	137	39,94

Выявлено, что фторхинолоны, наряду с цефалоспоридами, являются объектом внимания в связи с высокой частотой НР (таблица 2; 3). Известно, что данные АБП могут быть фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки. Уменьшение использования этой группы антибиотиков

приводит к снижению выделения полирезистентной *P. Aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к другим антибиотикам.

Таблица 2 – Количество нежелательных реакций, зарегистрированных при использовании фторхинолонов различных поколений

Фторхинолоны	НР (n=60)	
	Кол-во	%
Фторхинолоны I	15	25
Фторхинолоны II	6	10
Фторхинолоны III	39	65

Цефалоспорины вызвали наибольшее число НР – 137 случаев (см. таблицу 3). В структуре всей группы цефалоспоринов наиболее «активными» стали цефалоспорины III поколения, на которые приходился 121 случай (88,3 % из всех осложнений на цефалоспорины), или 35,3 % от всех зарегистрированных НР (n=343).

Таблица 3 – Количество нежелательных реакций, зарегистрированных при использовании цефалоспоринов различных поколений

Цефалоспорины	НР (n=137)	
	Количество	%
Цефалоспорины I	13	9,5
Цефалоспорины II	2	1,5
Цефалоспорины III	121	88,3
Цефалоспорины V	1	0,7

Цефалоспорины III поколения, являясь эффективными препаратами, обладая приемлемым профилем безопасности, не лишены отрицательных свойств. Специалисты не должны исключать возможность проявления лекарственной токсичности (рисунок 2).

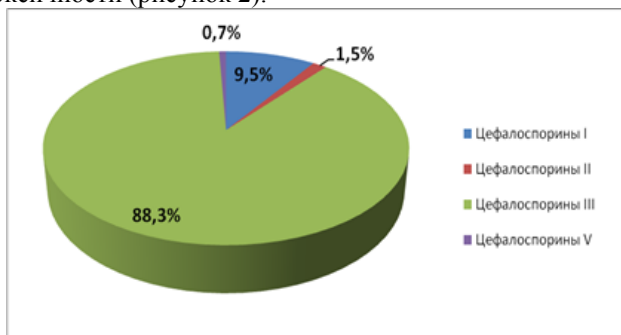


Рисунок 2 – Структура цефалоспоринов, при использовании которых зарегистрированы нежелательные реакции

Таблица 4 – Результат распределения НР на АБП по возрастным категориям (n=343)

Группы АБП	НР		Возраст, лет					
			0-18 (n=16)		18-65(n=226)		65-88 (n=101)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Аминогликозиды	5	1,46	1	6	1	0,44	3	3,0
Гликопептиды	8	2,33	2	13	6	2,65	–	–
Карбапенемы	22	6,41	1	6	13	5,75	8	7,9
Комбинированные препараты сульфанил+триметоприл	3	0,87	–	–	3	1,33	–	–
Линкосамид	3	0,87	–	–	3	1,33	–	–
Макролиды	12	3,50	1	6	10	4,42	1	1,0
Нитромидазолы	23	6,71	–	–	16	7,08	7	6,9
Пенициллины	24	7,00	2	13	19	8,41	3	3,0
Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	44	12,83	1	6	31	13,72	12	11,9
Тетрациклины	2	0,58	–	–	2	0,88	–	–
Фторхинолоны I	15	4,37	–	–	8	3,54	7	6,9
Фторхинолоны II	6	1,75	–	–	6	2,65	–	–
Фторхинолоны III	39	11,37	–	–	28	12,39	11	10,9
Цефалоспорины I	13	3,79	3	19	1	0,44	9	8,9
Цефалоспорины II	2	0,58	1	6	1	0,44	–	–
Цефалоспорины III	121	35,28	4	25	78	34,51	39	38,6
Цефалоспорины V	1	0,29	–	–	–	–	1	1,0

Статистическое описание возрастных категорий дало следующие характеристики: младшая группа – 16 человек (младше 18 лет), среднее = 5,16 (95 %-й ДИ* 1,96–8,36; медиана = 2 (IQR 0,5–8,25); средний возраст – 226 человек (старше или равно 18, но младше 65), среднее = 46,6 (95 %-й ДИ 44,8–48,4); медиана = 51,5 (IQR 35–58); старшая возрастная группа – 101 человек (старше или равно 65 лет), среднее = 71,8 (95 %-й ДИ 70,76–73); медиана = 71 (IQR 67–75) (таблица 4).

Клинические типы нежелательных реакций на антибактериальные препараты

Для проведения анализа клинических типов симптоматики нежелательных реакций на антибактериальные препараты было изучено 199 карт-извещений. Специалисты РЦ МБЛС провели интерпретацию данных по НР в определённой последовательности: нежелательные реакции не связаны с приёмом лекарственных средств ни по клинической картине, ни по времени развития; нежелательные реакции потенциально связаны с приёмом лекарственных средств и нуждаются в дифференциальной диагностике между соматическими заболеваниями и лекарственно-ассоциированными поражениями; исключение заболеваний, обострение которых клинически проявляется симптоматикой лекарственных осложнений. Классификация клинических проявлений представлена в таблице 5.

У больных с кожными реакциями отмечалась высокая степень достоверности причинно-следственной связи по шкале Наранжо (определённые – 30,0 %, вероятные – 36,5 %). В 50 % случаев исследований при определении потенциальной связи клинической симптоматики с приемом лекарственных препаратов был необходим дифференциальный диагноз с дерматологическими болезнями. Кожные реакции были представлены острой крапивницей, отеком Квинке, токсикотермией, пятнисто-папулезными изменениями; наблюдались случаи синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла. К хроническим кожным заболеваниям, обострение которых было связано с приемом лекарственных препаратов (6 наблюдений), относились: атопический дерматит, псориаз, кандидоз кожи. Нежелательные проявления токсичности лекарств со стороны кожи чаще всего развивались при терапии антибиотиками групп пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов.

Проявления желудочно-кишечных нарушений были отмечены у пациентов разных возрастных групп, однако чаще всего – у людей пожилого возраста. Известно, что с возрастом уменьшается базальная и пиковая продукция желудочного сока, отмечаются замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника. При старении происходят изменения в двигательной функции кишечника; развивается атрофия кишечной мускулатуры, ухудшается кровоснабжение кишечника; постепенно снижаются переварива-

* ДИ – доверительный интервал; IQR – интерквартильный размах.

ющая и всасывающая способности слизистой кишечника; развиваются дисбиотические изменения в кишечнике, особенно при лечении антибактериальными препаратами.

Таблица 5 – Структура нежелательных реакций на антибактериальные препараты по характеру клинической симптоматики со стороны органов и систем (n = 199)

Симптом	НР	
	199	%
Анафилактический шок	6	3,0
Желудочно-кишечные проявления	51	25,6
Псевдомембранозный колит	31	15,6
Гипертермия	6	3,0
Кожные проявления	72	36,2
Синдром полиорганной недостаточности	1	0,5
Лейкоцитоз + изменение крови	5	2,5
Местные реакции	2	1,0
Неэффективность	5	2,5
Нарушение зрения	1	0,5
Вегетативные реакции	14	7,0
Потеря слуха	1	0,5
Потеря сознания	1	0,5
Сывороточноподобный синдром	1	0,5
Повреждение слизистых покровов	1	0,5
Удушье	1	0,5

При изучении карт-извещений НР, полученных в Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, обнаружено, что бета-лактамы вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (36,7 % от всех проявлений НР). В результате анализа карт НР было установлено, что при наличии осложнений со стороны ЖКТ (80 %) отмечались болевой абдоминальный синдром, диарея, рвота, на фоне которых у части больных регистрировалось изменение биохимических показателей крови (признаки гиповолемии, гемоконцентрации, гипокалиемии); зафиксированы случаи нарушения сердечного ритма. Реакции на применение цефтриаксона выделены в отдельную подгруппу, так как они составляли 60 % от всего количества ЖКТ-проявлений НР.

Факторы риска ЖКТ-осложнений при использовании цефалоспоринов приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Факторы риска возникновения ЖКТ-осложнений при назначении цефалоспоринов

Фактор риска	НР (n=30)		Группа сравнения (n=16)		p
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Старшая возрастная группа (свыше 60 лет)	27	90,0	8	50,0	p<0,01
Наличие предшествующего курса АБГ	15	50,0	6	37,5	p<0,05
Отягощенный лекарственный анамнез	14	46,6	12	75,0	p<0,05
Несоблюдение требований инструкции	19	63,3	7	43,7	p<0,05
Хирургическое вмешательство	26	86,6	7	43,7	p<0,05
Несоблюдение возрастных (индивидуальных) дозировок	21	70,0	12	75,0	p>0,05

Гетерогенность клинических проявлений в различных возрастных группах пациентов представлена в таблице 7. Среди пациентов с лекарственными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы женщин было в три раза больше, чем мужчин. Возрастной диапазон составил от 16 до 85 лет.

Больные характеризовались высокой полиморбидностью: в этой группе одно заболевание выявлялось в 10,5 %; два – в 23,7 %; три – в 49,0 % наблюдений. Пациенты с данным типом осложнений страдали следующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Из сопутствующих патологических состояний также зарегистрированы: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, бронхиальная астма, пневмония. Таким образом, пациенты с лекарственными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы представлены преимущественно старшей возрастной группой с широким спектром полиморбидных состояний: 19,0 % имеют отягощенный лекарственный анамнез; в 7,5 % нежелательные реакции сопровождались ухудшением функции почек; в 15,0 % выявленные изменения в состоянии больных нуждались в дополнительной дифференциальной диагностике.

Аллергия на лекарства была отмечена в 20,6 % извещениях, причём у женщин чаще (22,5 %), чем у мужчин (16,6 %); гендерные различия были статистически значимыми (p <0,05). У 88,7 % больных данной подгруппы отмечена лекарственная аллергия на один препарат.

В процессе изучения возникновения НР было обнаружено превышение у 25,3 % женщин и у 16,5 % мужчин продолжительности курса, рекомендованно-

го в инструкции по использованию лекарств, что являлось значимым признаком.

Таблица 7 – Клинические проявления нежелательных реакций у пациентов различных возрастных групп (n=199)

Проявление НР	НР (n=199)		Возраст, лет					
			0–18 (n=5)		18–65 (n=128)		65–88 (n=66)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Анафилактический шок	6	3,0	1	2,0	5	3,9	–	–
ЖКТ-проявления	51	25,6	–	–	33	25,8	18	27,3
Псевдомембранозный колит	31	15,6	–	–	9	7,0	22	33,3
Температура	6	3,0	–	–	6	4,7	–	–
Кожные проявления	72	36,2	1	20,0	52	40,6	19	28,8
Синдром полиорганной недостаточности	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–
Лейкоцитоз + изменения крови	5	2,5	1	20,0	2	1,6	2	3,0
Местные реакции	2	1,0	–	–	2	1,6	–	–
Неэффективность	5	2,5	2	40,0	3	2,3	–	–
Нарушение зрения	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–
Вегетативные реакции	14	7,0	–	–	10	7,8	4	6,1
Потеря слуха	1	0,5	–	–	–	–	1	1,5
Потеря сознания	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–
Сывороточноподобный синдром	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–
Повреждение слизистых покровов	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–
Удушье	1	0,5	–	–	1	0,8	–	–

По результатам диссертационного исследования можно сделать вывод о том, что аллергические реакции в структуре НР среди пациентов разных возрастных групп составляют от 20 до 70 % всех побочных эффектов. Но при детальном анализе выявлены различия клинических проявлений лекарственных

аллергий в пожилом возрасте и у детей. Так, у пожилых пациентов в 2 раза чаще, чем у детей, наблюдался ангионевротический отек (в 9,7 % случаев). В детском возрасте одним из частых проявлений аллергии была крапивница – 9,4 % от всех случаев НР. В силу особенностей организма, предопределяющих разницу в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, существуют различия в реакции пожилых лиц и детей на одни и те же препараты. У детей применение АБП чаще всего вызывало кожные аллергические реакции, тогда как у пожилых антибиотикотерапия, как правило, являлась причиной побочных эффектов со стороны ЖКТ, а в 5,6 % приводила к развитию такого тяжелого осложнения, как псевдомембранозный колит.

Таким образом, медицинским работникам при назначении любого лекарственного препарата необходимо быть осведомленными не только о его фармакологическом действии, но и о спектре возможных нежелательных эффектов.

Таблица 8 – Исход нежелательных реакций (n=199) у больных различных возрастных групп

Клинический исход	НР		Возраст, лет					
			0–18 (n=5)		18–65 (n=165)		65–88 (n=66)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Выздоровление без последствий или улучшение	111	55,8	3	60,0	77	60,2	31	47,0
Госпитализация или ее продление, осложнения, угроза жизни, продолжение лечения	74	37,2	1	20,0	44	34,4	29	43,9
Состояние без изменений	3	1,5	–	–	1	0,8	2	3,0
Смерть	2	1,0	1	20,0	1	0,8	–	–
Неизвестно	9	4,5	–	–	5	3,9	4	6,1

Уменьшить частоту нежелательных реакций лекарственных средств как у пожилых пациентов, так и у детей позволит назначение медикаментов по строгим показаниям с учетом преморбидного фона и лекарственного анамнеза.

Клинические ситуации, осложненные побочными лекарственными реакциями, требовали повышенного внимания со стороны лечащего врача с привлечением узких специалистов для проведения высококвалифицированной дифференциальной диагностики НР и основного заболевания больного.

Присоединившиеся к основным клиническим проявлениям заболевания нежелательные реакции ухудшают течение заболевания, отрицательно влияют на качество медицинской помощи и являются одной из причин продления срока

госпитализации пациентов (в 37,2 %), что сопряжено с увеличением затрат медицинской организации на их лечение (таблица 8).

Для определения уровня осведомленности врачей о работе системы Фармаконадзора и способах контроля безопасности лекарственных средств было проведено анкетирование специалистов (750). Выявлено, что только 3,5 % специалистов участвуют в работе; 27 % считают, что фармаконадзор вмешивается в процесс лечения и ставит под сомнение компетентность врача, который назначает тот или иной препарат. В результате изучения карт-извещений было отмечено, что в медицинских организациях, имеющих клинических фармакологов, достоверно выше уровень рационального назначения АБП в отличие от медицинских организаций, где АБТ применялась без участия квалифицированного специалиста. При изучении карт-извещений сопоставлялось назначение антибактериальных препаратов в соответствии со стандартами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проблеме развития нежелательных лекарственных реакций уделяется пристальное внимание прежде всего потому, что они могут явиться причиной критических для жизни и здоровья пациента состояний, а также ведут к дополнительным расходам на госпитализацию, лечение и реабилитацию пациентов. По данным эпидемиологических исследований НР в ряде стран выходят на 4–5 место в структуре смертности. Частота развития НР достигает 17 % у госпитализированных больных и 4–6 % – у амбулаторных пациентов; антибиотики обуславливают 25–30 % всех НР. По нашим данным, антибактериальные препараты могут вызывать НР у 6 % госпитализированных и 2 % амбулаторных больных.

В перечне мероприятий по улучшению системы контроля качества фармакотерапии как на федеральном, так и региональном уровнях особая роль отводится фармаконадзору (с 2010 по 2015 гг. вместо термина «фармаконадзор» в российской нормативной правовой базе использовался термин «мониторинг безопасности лекарственных средств»).

Выявление всего спектра побочных действий любого ЛС возможно только в условиях применения данного средства в медицинской практике на большом количестве пациентов, поскольку предрегистрационные клинические исследования ограничены по длительности, проводятся преимущественно в условиях монотерапии; в них участвует небольшое количество испытуемых.

В таких исследованиях обычно не изучаются особенности действия ЛС у пациентов отдельных категорий (беременных, пожилого и детского возраста, с нарушениями функции печени, почек и т.д.). К моменту регистрации новое ЛС изучено, как правило, только на ограниченных группах пациентов, отобранных с использованием жестких критериев включения в достаточно «искусственных» условиях клинических исследований. Некоторые серьезные НР на ЛС выявляются только спустя годы после его регистрации и внедрения в широкую медицинскую практику. Результаты многочисленных клинических

исследований показывают, что риск развития НР в стационарах у пациентов старше 60 лет составляет от 10 до 25 %. Это в 2–3 раза выше, чем у молодых пациентов. К факторам риска развития осложнений медикаментозной терапии в пожилом возрасте относятся наличие сопутствующих заболеваний и одновременное применение нескольких препаратов, которое может быть оправданным либо неоправданным и нерациональным.

Вследствие специфических особенностей российской системы регистрации ЛС для многих из них (включая те, что за рубежом успешно применяются у детей) не разработаны детские лекарственные формы, а при их регистрации не проводились клинические исследования в педиатрических центрах, что привело к необходимости включать в инструкции по медицинскому применению в раздел «Противопоказания» детский возраст. Эти обстоятельства привели к распространению в России практики применения многих ЛС у детей «off-label», то есть не в соответствии с информацией в их инструкциях по медицинскому применению.

Так же, как и у пожилых пациентов, у детей затруднена диагностика нежелательных реакций. Поэтому НР на ЛС у детей протекают обычно тяжелее, чем у взрослых, а исходы НР могут наложить отпечаток на всю последующую жизнь.

Несмотря на то, что определение переносимости и безопасности новых ЛС проводится на стадии их доклинического и клинического изучения, выявление всего спектра НР может быть получено только в процессе широкого клинического применения лекарственных средств.

В работе проведен анализ результатов мониторинга безопасности антибактериальных препаратов, используемых пациентами на территории Иркутской области, вариантов клинических проявлений нежелательных лекарственных реакций, а также условий их возникновения. Установлено, что частота регистрации проявлений нежелательного действия лекарств зависит от групповой принадлежности препаратов и наличия факторов риска (несоблюдение требований инструкций, пожилой или детский возраст, лекарственный анамнез), а также от профессионализма медицинских специалистов. Максимальное количество НР зарегистрировано при использовании антибактериальных препаратов из групп фторхинолонов и цефалоспоринов. Выявлено, что лекарственные осложнения чаще всего ассоциируются с возрастом, полом, наличием фоновой патологией и сопутствующей фармакотерапией. К ятрогенным дефектам, приводящим к НР, относятся несоблюдение требований инструкций, полипрагматизм, нарушение схем дозирования в применении антибактериальных средств.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что в структуре всех сообщений на нежелательные реакции доля извещений на АБП составляет 32,5 %, среди которых на бета-лактамы и фторхинолоновые антибиотики приходится 83,7 %.

2. Установлено, что при назначении антибактериальных препаратов регистрируются клинические типы проявлений НР: у пациентов стационаров преобладают поражения желудочно-кишечного тракта (25,6 %), у амбулаторных больных – вегетативные (5,0 %) и кожные (26,0 %) реакции.
3. Выявлено, что в структуре зарегистрированных НР на антибактериальные препараты антибиотик-ассоциированная диарея составляет 15,0 %; факторами риска ее возникновения являются: возраст старше 60 лет, наличие повторного курса антибактериальной терапии и предшествующее хирургическое вмешательство.
4. По критериям соответствия причинно-следственной связи установлено следующее распределение неблагоприятных реакций на противомикробные препараты: вероятные – 38,24%; возможные – 29,8%; сомнительные – 37,95% случаев; по вариантам разрешения: выздоровление без последствий – 55,8%; летальный исход – 1%; госпитализация или её продление – 43,2% наблюдений
5. Установлено, что регистрацию НР проводят только 3,5 % сотрудников медицинских организаций региона; разработаны рекомендации по улучшению качества системы контроля за безопасным применением лекарств в медицинских организациях Иркутской области.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия клинической эффективности и безопасности / Н.В. Верлан, Г.А. Ковальская, О.А. Солодухина [и др.] // *Качественная клиническая практика*. – 2016. – №3. – С. 66–72.
2. Солодухина, О.А. Вопросы мониторинга антибактериальной терапии / О.А. Солодухина, Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан // *Сборник материалов научно-практической конференции терапевтов Иркутской области*. – Иркутск, 2016. – С.25–28.
3. К вопросу безопасного использования антибиотиков / О.А. Солодухина, Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина [и др.] // *Сборник материалов научно-практической конференции терапевтов Иркутской области*. – Иркутск, 2016. – С.55–58.
4. Опыт мониторинга безопасности лекарств в клинической практике / Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина, О.А. Солодухина [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, №1 (113). – С.56–59.
5. Солодухина, О.А. О работе регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области / О.А. Солодухина, Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан // *Сборник материалов научно-практической конференции съезда терапевтов Иркутской области*. – Иркутск, 2017. – С.31–33.
6. Солодухина, О.А. О контроле безопасности фармакотерапии при назначении антибактериальных препаратов / О.А. Солодухина, Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан // *Сборник материалов научно-практической конференции съезда терапевтов Иркутской области*. – Иркутск, 2017. – С.68–71.

7. Данные мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в клинической практике / О.А.Солодухина, Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина [и др.] // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2018. – Т. 8, №2. – С.117–124.
8. Верлан, Н.В. Результаты мониторинга безопасности лекарственных средств в геронтологической практике / Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина, О.А. Солодухина // **Забайкальский медицинский вестник**. – Чита, 2018. – №3. – С. 1–7.
9. Верлан, Н.В. Система мониторинга безопасности лекарственных средств в геронтологической практике / Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина, О.А. Солодухина // Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 155-летию образования Общества врачей Восточной Сибири (1863–2018). – Иркутск, 2018. – Т. 2. – С. 21-28.

Список сокращений

1. АБП – антибактериальный препарат
2. АБТ – антибактериальная терапия
3. АИС – автоматизированная информационная система
4. АТХ – анатомо-терапевтическая-химическая
5. ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
6. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
7. ЛС – лекарственное средство
8. МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации
9. НЛР – нежелательная лекарственная реакция
10. НПР – нежелательная побочная реакция
11. НР – нежелательная реакция
12. ОФТ – осложнения фармакотерапии
13. П-СС – причинно-следственная связь
14. РЦ МБЛС – региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
15. ФЗ – федеральный закон
16. ЦКК и СЛС – Центр Контроля Качества и Сертификации Лекарственных Средств