

УДК 616-085.35-053.9

Верлан Н.В.^{1,2}, Кочкина Е.О.², Солодухина О.А.^{1,2}РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ¹ «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области», Иркутск, Россия**Цель исследования.** Определить особенности проявлений нежелательных побочных реакций при фармакотерапии больных пожилого возраста в медицинских организациях Прибайкалья.**Материалы и методы.** Проведены сбор, регистрация, систематизация и анализ спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях на лекарственные средства. Материалом для работы служили карты извещения (798), зарегистрированные специалистами медицинских организаций Иркутской области. Статистическая обработка проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel, Statistica версия 6.1 с использованием критерия χ^2 , с включением поправки Йейтса на непрерывность. Различие между исследуемыми параметрами считали значимым при $p < 0,05$.**Результаты.** Оценка осложнений лекарственной терапии в медицинских учреждениях Иркутской области показала, что частота нежелательных лекарственных реакций у стационарных больных старше 60 лет составляет от 10 до 25 %. В пожилом возрасте особое место занимают нарушения функции желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции при назначении кардиоваскулярных лекарственных препаратов, а также антибактериальных и противоглаукомных средств.**Выводы.** Данные мониторинга безопасности лекарств в геронтологической практике позволяют разработать подход к проведению фармакотерапии с учетом специфики фоновых заболеваний, лекарственного анамнеза и возрастных особенностей, способствующий повышению качества медицинской помощи.**Ключевые слова:** мониторинг безопасности, лекарство, нежелательная побочная реакция.Verlan N.V.^{1,2}, Kochkina E.O.², Soloduchina O.A.^{1,2}

CARRYING OUT MONITORING OF SAFETY OF MEDICINES IN GERONTOLOGICAL PRACTICE

¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education² Center of quality control and certification of medicines, Irkutsk, Russia**Aim of the study.** Identify the features of manifestations of undesirable adverse reactions in the pharmacotherapy of elderly patients in medical organizations of the Baikal region.**Materials and methods.** Collection, registration, systematization and analysis of spontaneous reports of undesirable adverse reactions to medicinal products were carried out. Notification cards (798), registered by specialists of medical organizations of the Irkutsk region served as the Material for the work. The statistical processing was carried out using Microsoft Office Excel, Statistica version 6.1 using the χ^2 criterion, with the inclusion of the Yates correction for continuity. The difference between the parameters studied was considered significant at $p < 0.05$.**Results.** Evaluation of the complications of drug therapy in medical institutions in the Irkutsk region has shown that the incidence of adverse drug reactions in inpatients over 60 years is between 10 and 25%. In the elderly, a special place is occupied by violations of the function of the gastrointestinal tract and allergic reactions in the appointment of cardiovascular drugs, as well as antibacterial and antiglaucoma drugs.**Conclusions.** Data of drug safety monitoring in gerontological practice make it possible to develop an approach to conducting pharmacotherapy taking into account the specifics of background diseases, a medical history and age-specific features that contribute to improving the quality of medical care.**Key words:** safety monitoring, medicines, adverse reaction.

В последние годы осложнения лекарственной терапии все больше осознаются как чрезвычайно важная проблема, имеющая медицинский, социальный и финансовый аспект [1, 4]. Улучшение качества оказания медицинской помощи относится к основным задачам здравоохранения на современном этапе его развития.

Мониторинг безопасности лекарственных препаратов является динамичной научно-клинической областью медицинских знаний; играет важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента лекарственных препаратов, при применении которых нередко возникают побочные реакции [2, 5, 6, 7].

В соответствии с частью 3 ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [10], приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций (НР), непредвиденных НР при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» [7], лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

Научные исследования, связанные с проблемами качества ЛС и их безопасного применения, осуществляются в РФ по различным аспектам [1, 2, 4, 9]. В последнее десятилетие были разработаны предложения по внедрению эффективной системы контроля, обеспечения и управления качеством ЛС, развитию и совершенствованию механизмов государственного регулирования. Значительное внимание в отечественных исследованиях уделяется разработке механизмов контроля на различных этапах использования лекарств [1, 4, 6, 7, 9].

Сохраняет актуальность поиск возможностей эффективного взаимодействия участников системы контроля за безопасностью фармакотерапии и разработка алгоритмов их взаимодействия [5, 9].

В связи с этим, совершенствование системы мониторинга безопасного использования лекарственных препаратов, определение факторов риска осложнений фармакотерапии у пациентов разных возрастных категорий являются актуальными проблемами, что определило выбор темы, постановку цели и задач настоящей работы.

Цель работы: определить особенности проявлений нежелательных побочных реакций при фармакотерапии больных пожилого возраста в медицинских организациях Прибайкалья. Были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Изучить структуру нежелательных побочных реакций в пожилом возрасте, регистрируемых в медицинских учреждениях Иркутской области;
2. Определить основные группы лекарственных препаратов, вызывающих осложнения фармакотерапии у пожилых пациентов;
3. Выявить особенности проявлений неблагоприятных лекарственных реакций, регистрируемых в геронтологической практике.

Материалы и методы. Исследование проведено на кафедре клинической фармакологии (заведующая – профессор Н.В. Верлан) Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (ректор – профессор В.В. Шпрах) и на базе регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) Иркутской области, который функционирует в составе Центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области (ЦККиСЛС ИО, директор – Т.В. Окунь). Были использованы методы активного мониторинга и спонтанных сообщений [1, 9].

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

- 1) О специалисте, направившем сообщение (ФИО, должность и место работы, адрес медицинского учреждения);
- 2) О пациенте (возраст, пол, данные аллергоанамнеза и др.);

- 3) О подозреваемом лекарственном препарате (торговое, международное непатентованное название, производитель, серия, доза и др.);
- 4) Обо всех других лекарственных препаратах, включая препараты, использованные больным для самолечения (торговое, международное непатентованное название, путь введения, начало/конец терапии);
- 5) О неблагоприятной побочной реакции (симптомы, время появления НПР, лечение, исход, критерий серьезности);
- 6) Другая значимая информация (данные анамнеза, сопутствующая патология, результаты лабораторных и других видов исследования).

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

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

Для определения причинно-следственной связи «лекарство – НПР» проводился дифференциальный диагноз с целью получения аргументов причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией. При оценке степени достоверности причинно-следственной связи между возникшей реакцией и принимаемым пациентом лекарственным препаратом использовали шкалу Наранжо и классификация ВОЗ степеней достоверности причинно-следственной связи «Лекарство – НПР» [8]. Проанализировано 798 сообщений о НПР, зарегистрированных в медицинских учреждениях Иркутской области.

В качестве юридической основы для работы использованы Федеральные законы, нормативно-правовые акты МЗ РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств [6,7,10].

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

Результаты и обсуждение. Из 798 извещений о НПР, 2/3 (533) приходятся на извещения о лекарственных осложнениях у женщин, 265 (33 %) – у мужчин (таблица 1). Средний возраст составил $51,4 \pm 0,8$ года (у мужчин – $47,4 \pm 1,5$; у женщин – $53,4 \pm 0,9$; $p < 0,05$).

Таблица 1

Гендерное и возрастное распределение неблагоприятных побочных реакций на лекарственную терапию

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

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

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

Более чем в половине проанализированных случаев (58,8 %) отмечено одно фоновое заболевание, два-три диагноза регистрировались в 29,5 % извещений, высокая коморбидность, пять и более заболеваний – отмечена в 12,7 % извещений.

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

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

Таблица 2

Факторы риска неэффективности терапии при назначении антигипертензивных препаратов

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

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

Таблица 3

Структура неблагоприятных побочных реакций (НПР), зарегистрированных при применении антимикробных препаратов у пациентов пожилого возраста

Клинические проявления НПР	НПР	
	Количество случаев (n=79)	%
Кожные аллергические реакции	28	35,4
ЖКТ-реакции	19	24,0
Псевдомембранозный колит	21	26,6
Вегетативная симптоматика	7	8,9
Артралгии	2	2,5
Анафилактический шок	1	1,3
Проявления нейротоксичности	1	1,3

При анализе клинических данных с назначением стартовой антибактериальной терапии (АБТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у пациентов старших возрастных групп выявлено, что такие наблюдения обычно регистрировалась при назначении препаратов группы цефалоспоринов III поколения. В структуре ИМВП преобладают хронические формы (до 80%), предполагающие многократные госпитализации и повторные курсы АМП, что, видимо, способствует развитию резистентности уропатогенов.

Кроме того, у госпитализированных пациентов часто выявляется сочетание инфекции верхних и нижних отделов МВП, что предполагает проведение повторных инвазивных процедур (цистографии, цистоскопии), в результате которых возможно инфицирование микроорганизмами, относящимися к госпитальным штаммам возбудителей, которые заменяют собственную микрофлору макроорганизма и, в большинстве случаев, являются резистентными к стандартным схемам АБТ.

У больных геронтологических стационаров отмечается высокая частота выделения уропатогенов семейства *Enterobacteriaceae* (таких как *Klebsiella spp.*), резистентных к цефалоспорином II-III поколения, и энтерококка, который обладает природной устойчивостью к антибиотикам данного класса. У 55% пациентов с хроническими формами ИМП отмечается высокая частота выделения двух и более возбудителей, что также может являться причиной неудач эмпирической АБТ. Чувствительность таких возбудителей к антимикробным препаратам трудно прогнозируема, поскольку зависит от ряда факторов, в частности, от видовых и приобретенных особенностей внутрибольничных штаммов микроорганизмов.

По результатам проведенного анализа установлены следующие факторы риска неэффективности антибактериальной терапии у пациентов геронтологического возраста с инфекциями мочевой системы: длительный анамнез заболевания (в среднем 8 лет), выделение 2 и более возбудителей, наличие сочетанной инфекции верхних и нижних отделов МВП (таблица 4).

Таблица 4

Факторы, оказывающие влияние на эффективность антибактериальной терапии при инфекциях мочевыводящих путей у пациентов старших возрастных групп

№	Признак	Группа наблюдения (неэффективность АБТ) n = 22	Группа контроля n=20
1	Возраст	71, 6 + 3,4	68,3 + 4,2*
2	Длительность заболевания	25,3 + 2,0	21,7 + 2,4*
3	Выделение двух и более уропатогенов	16 (72,7%)	8 (40,0%)*
4	Сочетание инфекции верхних и нижних отделов МВП	20 (90,9%)	11 (55,0%)*

* - $p < 0,05$

Таким образом, назначение любого лекарственного препарата в геронтологической практике требует особого подхода с учетом возрастных особенностей, специфики заболевания и лекарственного анамнеза.

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что лекарственные осложнения могут быть определяющим фактором, от которого зависит результат лечения. Для детальной оценки особенностей реагирования пациентов старших возрастных групп на медикаментозные воздействия необходимо анализировать анамнез, клинические данные, результаты изучения «локального микробного пейзажа».

Оценка прогностического значения назначенной фармакотерапии – задача достаточно сложная. Частота НПР зависит от наличия факторов риска, направленность и выраженность которых определяются формой, тяжестью заболевания, преморбидным фоном, сопутствующей патологией, изменением функционирования органов метаболизма и экскреции, а также взаимодействием лекарств. Наличие данных об алергоанамнезе и полиморбидном статусе,

многокомпонентной терапии также является фактором риска возникновения лекарственных осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что специалистам, курирующим пациентов геронтологического возраста, следует соблюдать особую осторожность в случаях использования антибактериальных и сердечно-сосудистых препаратов, на которые регистрируется самый высокий процент НПР.

Комплексный клинико-фармакологический анализ развития НПР представляет ценную информацию для предупреждения и коррекции возможных токсических эффектов фармакотерапии. Внедрение рекомендаций по предупреждению нежелательных побочных реакций – возможное решение проблемы уменьшения осложнений фармакотерапии у больных пожилого возраста и повышения качества медицинской помощи в геронтологической практике. Подготовка специалистов по вопросам мониторинга безопасности лекарственных препаратов будет способствовать повышению их активности и уменьшению числа врачебных ошибок.

Литература:

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. 2-е изд., испр. и доп. М.: Эксмо. 2008. 256 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: рук-во для практикующих врачей. М.: Бионика. 2002. 368 с.
3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарства в гериатрической практике. Фарматека. 2008. 8 (162). 13-19.
4. Верлан Н.В., Рыбалко М.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Гуменникова Е.Н. Проблемы мониторинга безопасного использования лекарственных средств. Сибирский медицинский журнал. 2013. 6. 113-114.
5. Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Двойникова Н.А., Рыбалко М.В., Попадюк А.В. Проведение мониторинга безопасности лекарственных средств. Вестник Бурятского государственного университета. Серия: Медицина, фармацевтика. 2014. 12. 13-16.
6. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»: приказ № 757н от 26.08.2010.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология»: приказ № 575н от 02.11.2012.
8. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Лепяхин Н.В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция – лекарственное средство». Метод. рекомендации. М. 2008. 14 с.
9. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Глаголев С.В., Маликова А.В. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: Метод. рекомендации. М. 2009. 22 с.
10. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изменениями от 27 июля 2010 г.).

References:

1. Astahova A.V., Lepahin V.K. Drugs. Adverse collateral reactions and control of safety. 2nd ed. Moscow. 2008ю 256. in Russian.
2. Belousov J.B., Leonova M.V., Belousov D.J. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. Moscow. 2002. 368. in Russian.
3. Belousov Yu.B., Leonova M.B. Feature of application of medicine in geriatric practice. Farmateka. 2008. 8. 13-19. in Russian.

4. Verlan N.V., Rybalko M.V., Dvoynikov N.A., Kochkina E.O., Gumennikova E.N. Problems of monitoring of safe use of medicines. Siberian medical magazine. 2013. 6. 113-114. in Russian.
5. Verlan N.V., Kochkina E.O., Dvoynikova N.A., Fishing M.V., Popadyuk A.V. Carrying out monitoring of safety of medicines. Bulletin of the Buryat state university. 2014. 12. 13-16. in Russian.
6. Ministry of health and social development of Russian Federation "About the statement of an order of an osushchestvleniye of monitoring of safety of medicines for mekhditsinsky application, registration of side effects, serious undesirable reactions, unforeseen undesirable reactions at use of medicines for medical application" No. 757n of 26.08.2010. in Russian.
7. Ministry of Health of the Russian Federation "About the statement of an order of rendering a medical pokmoshcha on the Clinical Pharmacology profile" No. 575n of 02.11.2012. in Russian.
8. Hubiyeva M.Yu., Yurgel N.V., Lepakhin N.V. Definition of degree of reliability of relationship of cause and effect "undesirable collateral reaction – medicine". 2008. 14. in Russian.
9. Yurgel N.V., Hubiyeva M.Yu., Glagolev S.V., Malikova A.V. Algorithm of interaction of participants of system of a farmakonadzor on identification and work with spontaneous message. 2009. 22. in Russian.
10. The federal law of April 12, 2010 N 61-FZ "About the address of medicines" (with changes of July 27, 2010). in Russian.