

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 616-085.035.2:35.078.3

Верлан Н.В.<sup>1, 2</sup>, Кочкина Е.О.<sup>2</sup>, Соболева Н.Н.<sup>1</sup>, Солодухина О.А.<sup>1</sup>

### ОПЫТ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал  
ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области», Иркутск, Россия

*Анализ результатов работы по выявлению и регистрации осложнений лекарственной терапии в стационарах Иркутской области показал, что частота нежелательных реакций у больных составляла от 10 до 30 %. Выявлена закономерность резистентности патогенной флоры при назначении стандартной антибактериальной терапии. В условиях стационарного лечения высока вероятность инфицирования микроорганизмами, относящимися к госпитальным штаммам возбудителей. Мониторинг осложнений фармакотерапии показал необходимость контроля при назначении кардиоваскулярных, антибактериальных и противоглаукомных средств.*

**Ключевые слова:** мониторинг безопасности, лекарство, нежелательная побочная реакция

### MONITORING OF DRUG SAFETY IN CLINICAL PRACTICE

Verlan N.V.<sup>1, 2</sup>, Kochkina E.O.<sup>2</sup>, Soboleva N.N.<sup>1</sup>, Solodukhina O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical  
Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Center of Quality Control and Certification of Medicines in the Irkutsk Region, Irkutsk, Russia

*The results of work on identification and registration of complications of medicinal therapy in medical institutions of the Irkutsk region showed that the frequency of undesirable medicinal reactions in patients made from 10 to 30 %. The standard scheme of antibacterial therapy results in resistance of pathogenetic flora. Hospital patients have great possibility of being infected with microorganisms, the so-called hospital strains (bacteria). The drug safety monitoring showed the necessity of the policing of prescribing of cardiovascular, antibacterial and antiglaucoma drugs.*

**Key words:** safety monitoring, drug, adverse drug reaction

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы осложнения лекарственной терапии все больше осознаются как чрезвычайно важная проблема, имеющая медицинский, социальный и финансовый аспект [1, 4, 8]. 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, 9].

В соответствии с частью 3 ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [7], приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского приме-

нения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций (НР), непредвиденных НР при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» [9], 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, 10]. 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 их использования лекарств [1, 4, 6, 9, 10].

Сохраняют актуальность поиск возможностей эффективного взаимодействия участников системы

контроля за безопасностью фармакотерапии и разработка алгоритмов их взаимодействия [5, 10].

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

**Цель работы:** выявить особенности проявлений нежелательных побочных реакций при терапии антимикробными препаратами в медицинских учреждениях Иркутской области.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре клинической фармакологии (заведующий – профессор Н.В. Верлан) Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ректор – профессор В.В. Шпрах) на базе регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области (РЦ МБЛС), который функционирует в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» (ЦККиСЛС ИО; директор – Т.В. Окунь). Были использованы методы активного мониторинга и спонтанных сообщений [1, 10].

Для учета нежелательных побочных реакций (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» [9]. Проанализировано 798 сообщений о НПР, зарегистрированных в медицинских учреждениях Иркутской области.

В качестве юридической основы для работы использованы Федеральные законы, нормативно-правовые акты МЗ РФ и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, регламентирующие обращение лекарственных средств [6, 7, 11].

Полученные данные подвергались статистической обработке. При анализе результатов вычислялись относительные частоты исследуемых признаков. Парное сравнение частот проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  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) приходится на извещения о лекарственных осложнениях у женщин, 265 (33 %) – у мужчин (табл. 1). Средний возраст составил  $51,4 \pm 0,8$  года (у мужчин –  $47,4 \pm 1,5$  года; у женщин –  $53,4 \pm 0,9$  года;  $p < 0,05$ ).

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

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
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 %
<b>Всего</b>	<b>265</b>		<b>533</b>		<b>798</b>	

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

На одном из первых мест среди лекарств, ставших причиной НПР, находятся антимикробные препараты. Анализ осложнений антибактериальной терапии показал, что при врачебном контроле регистрировался целый спектр НПР (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Структура неблагоприятных побочных реакций, зарегистрированных на антимикробные препараты**

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

При анализе клинических данных с назначением стартовой антибактериальной терапии (АБТ) инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) 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 мочевыводящих путей (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 стационаров отмечается высокая частота выделения уропатогенов семейства Enterobacteriaceae (таких как *Klebsiela 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 условий, в частности, от видовых и приобретенных особенностей внутрибольничных штаммов микроорганизмов. Установлены следующие факторы риска неэффективности антибактериальной терапии

у пациентов с инфекциями мочевой системы: длительный анамнез заболевания (в среднем 8 лет), выделение 2 и более возбудителей, наличие сочетанной инфекции верхних и нижних отделов МВП (табл. 3).

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что лекарственные осложнения могут быть определяющим фактором, от которого зависит результат лечения. Для детальной оценки особенностей реагирования пациентов на антимикробные воздействия необходимо анализировать анамнез, клинические данные, результаты изучения «локального микробного пейзажа».

Внедрение рекомендаций по предупреждению нежелательных побочных реакций – возможное решение проблем уменьшения осложнений фармакотерапии у больных и повышения качества медицинской помощи. Подготовка специалистов по вопросам мониторинга безопасности лекарственных препаратов будет способствовать повышению их активности и уменьшению числа врачебных ошибок.

**ЛИТЕРАТУРА**  
**REFERENCES**

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности; 2-е изд., испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.  
Astakhova AV, Lepakhin VK. (2008). Drugs. Adverse drug reactions and safety monitoring [*Lekarstva. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti*]. Moskva, 256 p.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Вялков А.И. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. – М.: Бионика, 2002. – 357 с.  
Belousov YB, Leonova MV, Belousov DY, Vyalkov AI. (2002). Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: manual for practicing physicians [*Osnovy klinicheskoy farmakologii i ratsional'noy farmakoterapii: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey*]. Moskva, 368 p.
3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарства в гериатрической практике // Фарматека. – 2008. – № 8 (162). – С. 13–19.  
Belousov YB, Leonova MV. (2008). Features of using medicines in geriatric practice [*Osobennosti primeneniya lekarstva v geriatricheskoy praktike*]. *Farmateka*, (8), 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. – С. 113–114.

**Таблица 3**  
**Факторы, оказывающие влияние на эффективность антибактериальной терапии при инфекциях мочевыводящих путей**

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

**Примечание.** \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

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

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, фармация. – 2014. – Вып. 12. – С. 13–16.

Verlan NV, Kochkina EO, Dvoynikova NA, Rybalko MV, Popadyuk AV. (2014). Monitoring of safety of medicines [Provedenie monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh sredstv]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina, farmatsiya*, (12), 13-16.

6. Об обращении лекарственных средств (с изменениями от 27 июля 2010 г.): Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ.

On the drug circulation (with changes d.d. July 27, 2010). Federal Law d.d. April 12, 2010 N 61-FZ [Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv (s izmeneniyami ot 27 iyulya 2010 g.). *Federal'nyy zakon ot 12 aprelya 2010 g. N 61-FZ*].

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

On the approval of medical treatment procedure on the profile "Clinical pharmacology" (2012): Order of the Ministry for Public Health of the Russian Federation N 575n d.d. 02.11.2012. [Ob utverzhdenii poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «Klinicheskaya farmakologiya»: *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii № 575n ot 02.11.2012*].

8. Обутверждении 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 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 757н от 26.08.2010.

On the approval of the procedure of safety monitoring of medicines for medical application, registration of side effects, severe adverse reactions, unexpected adverse reactions while using medicines for medical application: Order of the Ministry for Public Health and Social Development of the Russian Federation N 757n d.d. 26.08.2010 [Ob utverzhdenii poryadka osushchestvleniya monitoringa bezopasnosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, registratsii pobochnykh deystviy, ser'eznykh nezhelatel'nykh reaktsiy, nepredvidennykh nezhelatel'nykh reaktsiy pri primeneniі lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya: *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii № 757n ot 26.08.2010*].

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

Khubyeva MY, Yurgel NV, Lepakhin NV. (2008). Determination of the degree of reliability "adverse reaction – medicine" cause-effect relations: guidelines [Opredele-nie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «nezhelatel'naya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo». *metodicheskie rekomendatsii*]. Moskva, 14 p.

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

Yurgel NV, Khubyeva MY, Glagolev SV, Malikova AV. (2009). An algorithm of interaction of participants of a pharmacovigilance system on spontaneous notification identification and management: guidelines [Algoritm vzaimodeystviya uchastnikov sistemy farmakonadzora po vyyavleniyu i rabote so spontannymi soobshcheniyami: *metodicheskie rekomendatsii*]. Moskva, 22 p.

#### Сведения об авторах Information about the authors

**Верлан Надежда Вадимовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: (3952) 46-53-26);

**Verlan Nadezhda Vadimovna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Head of the Center of Quality Control and Certification of Medicines in the Irkutsk Region (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel.: (3952) 46-53-26)

**Кочкина Елена Олеговна** – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарств Иркутской области» (664049, г. Иркутск, Тухачевского, 3)

**Kochkina Elena Olegovna** – Candidate of Medical Sciences, Clinical Pharmacologist at the Center of Quality Control and Certification of Medicines in the Irkutsk Region (664049, Irkutsk, Tkhachevskogo str., 3)

**Соболева Наталья Николаевна** – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Soboleva Natalia Nikolaevna** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatric Stomatology and Orthodontics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

**Солодухина Ольга Алексеевна** – ассистент кафедры клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Solodukhina, Olga Alekseevna** – Teaching Assistant at the Department of Clinical Pharmacology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education