

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ В 2013 ГОДУ

Коняева Е.И., Матвеев А.В.

Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского

Резюме. Проанализирована структура сообщений о случаях нежелательных реакций (НР) на лекарственные средства в Крыму за 2013 г. Использованы данные карт-сообщений, полученных от врачей в 2013 г. и занесенных в электронную базу данных "ARCADE". Получено 1129 сообщений из 89 больниц Крыма. НР чаще развивались у пациентов в возрасте от 46 до 60 лет (22%) и у детей первого года жизни (8%). Среди взрослых пациентов преобладают женщины (61%), среди младенцев – мальчики (58%). В группе серьезных НР (37%) преобладали состояния, угрожающие жизни. Две реакции закончились летально. Связь НР с приемом ЛС чаще была вероятной (43%). Аллергоанамнез был отягощен у 10% пациентов, а полифармация имела место в 5% случаев. В 22% и 17% сообщений ЛС использовались для лечения заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы, в 10% - инфекционных заболеваний. НР проявлялись кожными сыпями (50%), симптомами поражения ЦНС (11%), ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (7%), ангионевротический отек отмечен у 5%, а анафилактический шок – у 1% пациентов. В 68% случаев НР потребовала назначения дополнительной терапии. В 39% НР были вызваны противомикробными препаратами, в 13% и 11% - ЛС, влияющими на функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС. В группе антибиотиков большая часть реакций вызвана цефтриаксоном, в группе антиретровирусных ЛС – комбинацией зидовудина и ламивудина, в группе сердечно-сосудистых ЛС – амлодипином, среди НПВС – метамизолом. Сделано заключение о том, что в 2013 г. структура НР в Крыму в сравнении с предыдущими годами не изменилась. Активность врачей в регистрации НР соответствует критериям ВОЗ. Выявленные закономерности позволяют разработать эффективные методы профилактики НР.

Ключевые слова: фармаконадзор, нежелательные реакции, побочное действие, ятрогении, сыпь, анафилактический шок, ангионевротический отек, антибиотики, НПВС, антиретровирусные препараты, цефтриаксон, метамизол, амлодипин, причинно-следственная связь, Республика Крым.

ADVERSE DRUG REACTIONS IN CRIMEA REPUBLIC IN 2013

Koniaieva O.I., Matvieiev O.V.

Crimea State Medical University named after SI Georgievsky

Abstract. In this article authors analyze patterns of ADRs registered in Crimea Republic in 2013. Data of ADR-reporting forms sent in 2013 by Crimean

doctors to Regional office of pharmacovigilance used. Information was recorded in local electronic database called "ARCADE". 1129 reports from 89 clinics had been analyzed. Most frequently ADRs were found in patients from 46 to 60 years old (22%) and in first year babies (8%). Among adults females suffered from MP ADRs more than males (61%), but among children boys dominated (58%). Most frequent type of serious ADR (37%) was life-threatening ones and those, which led to hospitalization. Two reports informed about lethal reactions caused by Ceftriaxone and combination "Pitofenon+Metamizole-sodium". Causality assessment revealed that bigger part of ADRs had belonged to "probable" type (43%). During risk factors analysis, we found complicated allergy anamnesis (10%) and polypharmacy (5% of cases). In 22% and 17% of reports, suspended MPs were prescribed for respiratory diseases and cardiologic pathologies treatment (respectively), and in 10% of cases for therapy of infections. Leading clinical presentation of ADR was skin rashes with different manifestations, severity and localization (50%), symptoms of involvement of CNS (11%), GIT and blood circulation system (7% both) were registered less frequently. In 5% of reports, we found description of angioneurotic edema and in 1% - symptoms of anaphylactic shock. 68% of ADRs required additional prescription of drugs for correction of reaction's symptoms. 39% of ADRs were caused by systemic antimicrobial products, 13% and 11% by MP influencing on functions of heart and CNS (respectively). In antibiotics group Cephalosporins prevailed and Ceftriaxone caused most of ADRs, "Zidovudine+Lamivudine" combination was leading in antiretroviral drugs, among cardiological drugs ACE inhibitors prevailed but leading drug was Amlodipine, and among NSAIDs most reactions were caused by Metamizole-sodium and its combinations. Conclusions. In 2013, the patterns of ADRs in Crimea region did not change and were the same as in previous years. Pharmacovigilance activity is high and amount of received reports satisfies WHO requirements. Found patterns will ease formation of local and national strategy for prevention of ADRs.

Key words: pharmacovigilance, adverse reactions, side effects, iatrogenia, skin rash, anaphylaxis, angioneurotic edema, anaphylactic shock, NSAID, antiretroviral drugs, Ceftriaxone, Metamizole-sodium, Amlodipine, Crime.

Введение. Согласно определению ВОЗ, фармаконадзор - это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных явлений или любых других проблем, связанных с препаратом [1, 2].

Фармаконадзор представляет собой научную область и практическую деятельность, которая связана с выявлением, оценкой, пониманием и профилактикой неблагоприятных

негативных последствий или какой-либо другой проблемы, имеющей отношение к ЛС [1, 2].

В Европейском Союзе работа фармаконадзора регламентируется следующими международными актами: Директивой 2001/83/ЕС от 06.11.2001 «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека», Директивой Совета Европейского Экономического Сообщества по вопросам фармакологического надзора 75/319 ЕЭС (с до-

полнениями), Постановлением Совета ЕС от 22.07.93 №2309/93 по вопросам фармаконадзора [3].

До 2014 года в Автономной Республике Крым основным документом, регулирующим сбор информации о ПР, является Приказ Министерства здравоохранения Украины от 27 декабря 2006 года №898 «Об утверждении Порядка осуществления надзора за побочными реакциями лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению» с изменениями, внесенными Приказом от 29.12.2011 г. №1005 [4]. В Республике Крым также действует Приказ Министерства здравоохранения Автономной Республики Крым от 07.06.2007 №216 «О порядке осуществления надзора за побочными реакциями лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению».

По данным Республиканского комитета статистики, в Крыму на начало 2013 года проживало 1,9 миллиона человек [5]. Соответственно исходя из пересмотренного в 2012 году критерия ВОЗ, количество сообщений о нежелательных реакциях (НР) в Крыму должно составлять 600 сообщений в год (300 сообщений на 1 миллион жителей).

В связи с вышеизложенным, мы поставили перед собой цель проана-

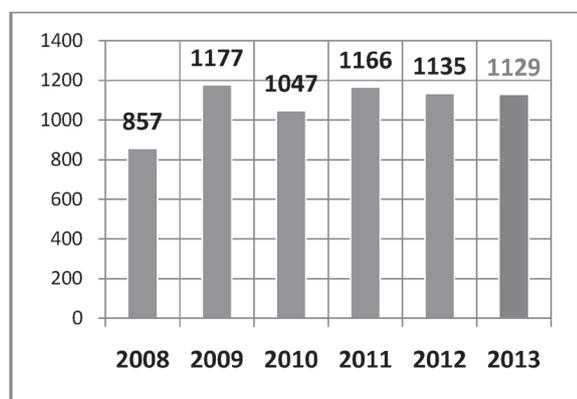
лизировать структуру НР на лекарственные средства (ЛС) в АР Крым и определить ее соответствие требованиям ВОЗ.

Материалы и методы. Для анализа НР на ЛС использовали данные карт-сообщений (форма 137/о), присланных врачами Республики Крым в Региональное отделение Департамента пострегистрационного надзора Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины (метод спонтанных сообщений). Всего в 2013 году было зафиксировано 1129 случаев ПР в 89 ЛПУ АР Крым (рисунок 1).

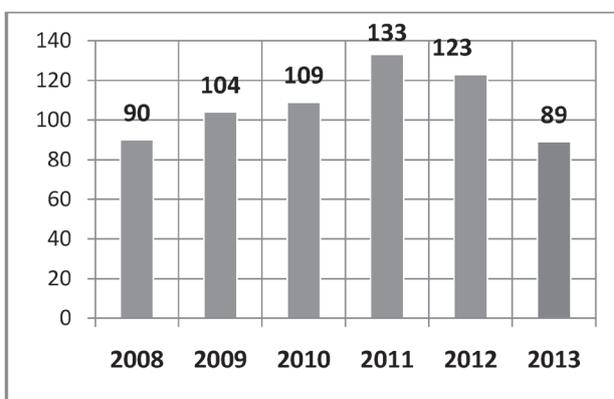
Полученные карты-сообщения анализировали, по необходимости уточняли детали развития НР, а затем вносили в электронную базу данных Регионального отделения «AR-CADe» (Adverse Reactions in Crimea Autonomy Database) [6].

При выполнении нашей работы мы использовали Международную классификацию болезней ВОЗ 10-го пересмотра и АТХ-классификацию.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов, у которых были зарегистрированы НР на ЛС, преобладали лица в возрасте от 46 до 60 лет (251 случай; 22,2%). Обращает также на себя внимание высокая частота



А



Б

Рис. 1. Динамика поступления карт-сообщений о НР на ЛС (А) и количество ЛПУ, задействованных в осуществлении фармаконадзора (Б) в Крыму в 2008-2013 гг.

та развития реакций у детей первого года жизни (91 карта; 8,1%). Наиболее часто НР развивались у женщин (60,8%), однако в группе детей в возрасте от 1 до 17 лет преобладали мальчики (57,6%).

Большинство реакций были несерьезными (63,4%), среди серьезных 112 представляли угрозу для жизни пациента, 103 привели к госпитализации амбулаторного больного, в 60 случаях реакция продлила сроки госпитализации, 54 и 6 ПР вызвали временную или длительную потерю работоспособности, соответственно. В 70 случаях врачи затруднились оценить категорию реакции, однако посчитали ее важным медицинским событием.

Два случая развития НР привели к смерти больного. Первый пациент, мужчина 66 лет, погиб в результате использования препарата «Баралгетас», введенного для купирования почечной колики врачом скорой помощи. Через 3 мин после внутривенного введения ЛС больной внезапно побледнел, потерял сознание, наступила остановка дыхания, сердцебиение и пульс на сонной артерии не определялся. Реанимационные мероприятия оказались безуспешны. Непосредственная причина смерти – анафилактический шок.

Во втором случае смерть наступила у мужчины 31 года вследствие внутривенного применения цефтриаксона. Лекарство было введено без назначения врача по причине острого респираторного заболевания медицинской сестрой – супругой пациента, дома. После введения препарата резко потерял сознание, отмечался цианоз лица, грудной клетки, верхних конечностей, затем последовала остановка дыхательной деятельности, прекращение сердцебиения. Бригадой скорой помощи до-

ставлен в реанимационное отделение в состоянии клинической смерти. Реанимационные мероприятия оказались эффективны, однако через несколько часов пациент скончался. Окончательный диагноз – анафилактический шок.

При оценке причинно-следственной связи приема ЛС и зарегистрированной НР мы обнаружили, что в большинстве случаев такая связь была вероятной (482; 42,7%) или определенной (455; 40,3%). Возможная и сомнительная связь отмечены в меньшей степени (167 и 16 сообщений; 14,8% и 1,4%). В 9 (0,8%) случаях установить тип связи оказалось затруднительным.

Преимущественным путем введения подозреваемых ЛС оказался пероральный (559; 49,5%). Также подозреваемые ЛС вводились внутривенно (258; 22,9%), внутримышечно (186; 16,4%) и местно (46; 4,1%), другие пути введения встречались значительно реже.

Среди предрасполагающих факторов следует отметить осложненный аллергологический анамнез, он был отмечен у 10,5% пациентов. Другим фактором риска развития НР является полипрагмазия. Мы проанализировали количество сопутствующих препаратов в картах-сообщениях и обнаружили, что монотерапия имела место в 347 (30,7%) случаев. Назначение от 1 до 4 сопутствующих ЛС отмечено в 64% карт, а 5-ти и более ЛС – в 5,3% случаев.

Большинство подозреваемых ЛС были назначены для лечения заболеваний дыхательной (коды МКБ-10 J00-J99; 248; 22%), сердечно-сосудистой (коды МКБ-10 I00-I99; 191; 16,9%) паразитарной и инфекционной этиологии (коды МКБ-10 A00-B99; 110; 9,7%) и нервной системы (коды МКБ-10 N00-N99; 93; 8,2%).

Самым частым клиническим проявлением НР традиционно являлись кожные сыпи разного характера и интенсивности (562; 49,8%), синдромы Лайелла и Стивенса-Джонса отмечены у 6 (0,5%) пациентов. Проявления со стороны ЦНС зарегистрированы у 128 (11,3%) больных. Поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы являлись ведущими проявлениями НР у 80 больных (каждая группа), что составило по 7,1%. 53 карты (4,7%) информировали о развитии отека Квинке, 15 (1,3%) – об анафилактическом шоке, 5 (0,4%) о лекарственном поражении печени и столько же о лекарственном поражении почек.

Медикаментозная коррекция НР понадобилась в 768 случаях (68%). При этом у детей первого года жизни она использовалась более часто, а именно в 88% событий, а у детей в возрасте от 1 до 17 лет – в 83% случаев ПР.

Как показывает наш анализ, большая часть НР была вызвана противомикробными препаратами для системного применения (443; 39,2%), которые традиционно занимают первое место среди групп подозреваемых ЛС. На втором и третьем месте среди групп-лидеров находятся препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему (147; 13%), и лекарственные средства, влияющие на функции ЦНС (129; 11,4%). Распределение подозреваемых ЛС по группам в соответствии с их АТХ-кодом представлены на рисунке 2.

Если проанализировать, какие из препаратов наиболее часто вызывают ПР, то окажется, что в группе противомикробных препаратов большая часть реакций вызвана системными антибактериальными ЛС, среди которых ведущее место занимают цефалоспорины, а среди них – цефтриаксон (рисунок 3).

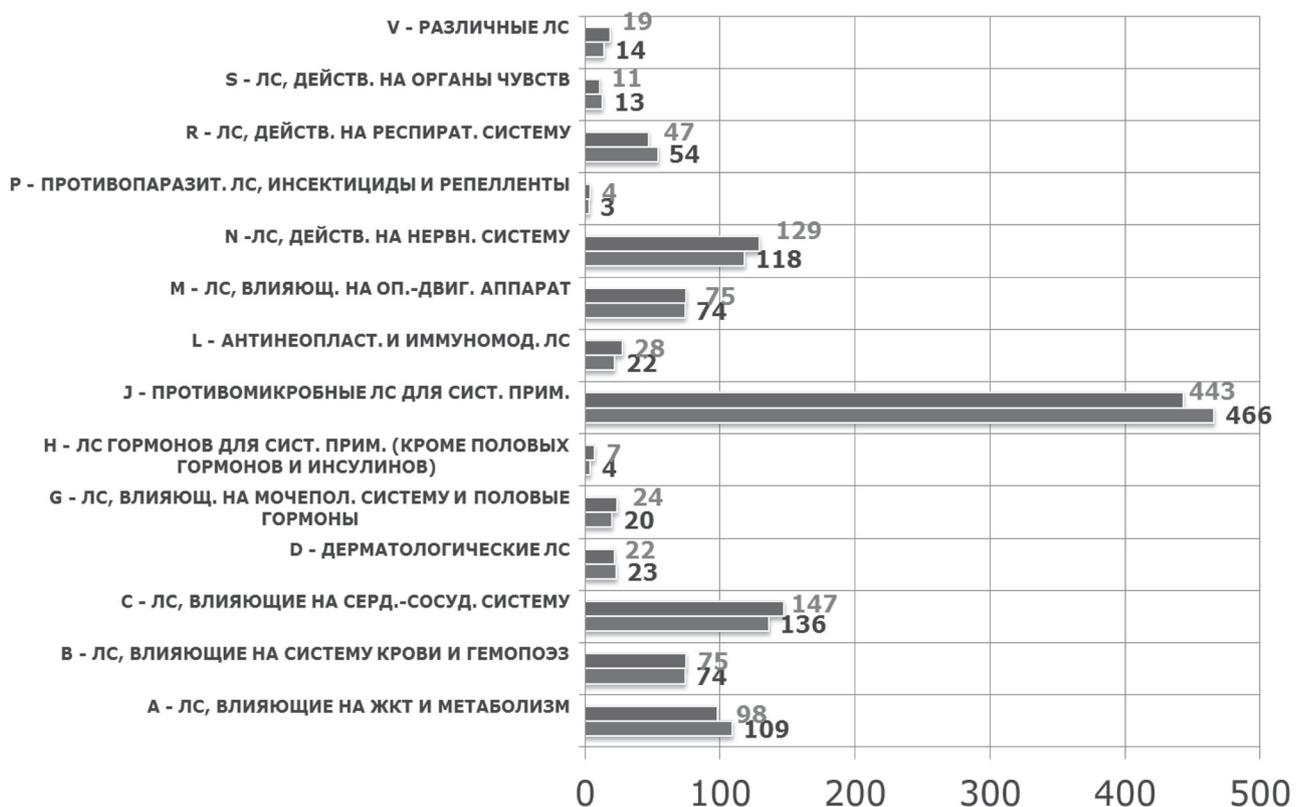


Рис. 2. Группы ЛС, вызвавшие НР в АР Крым в 2013 г.

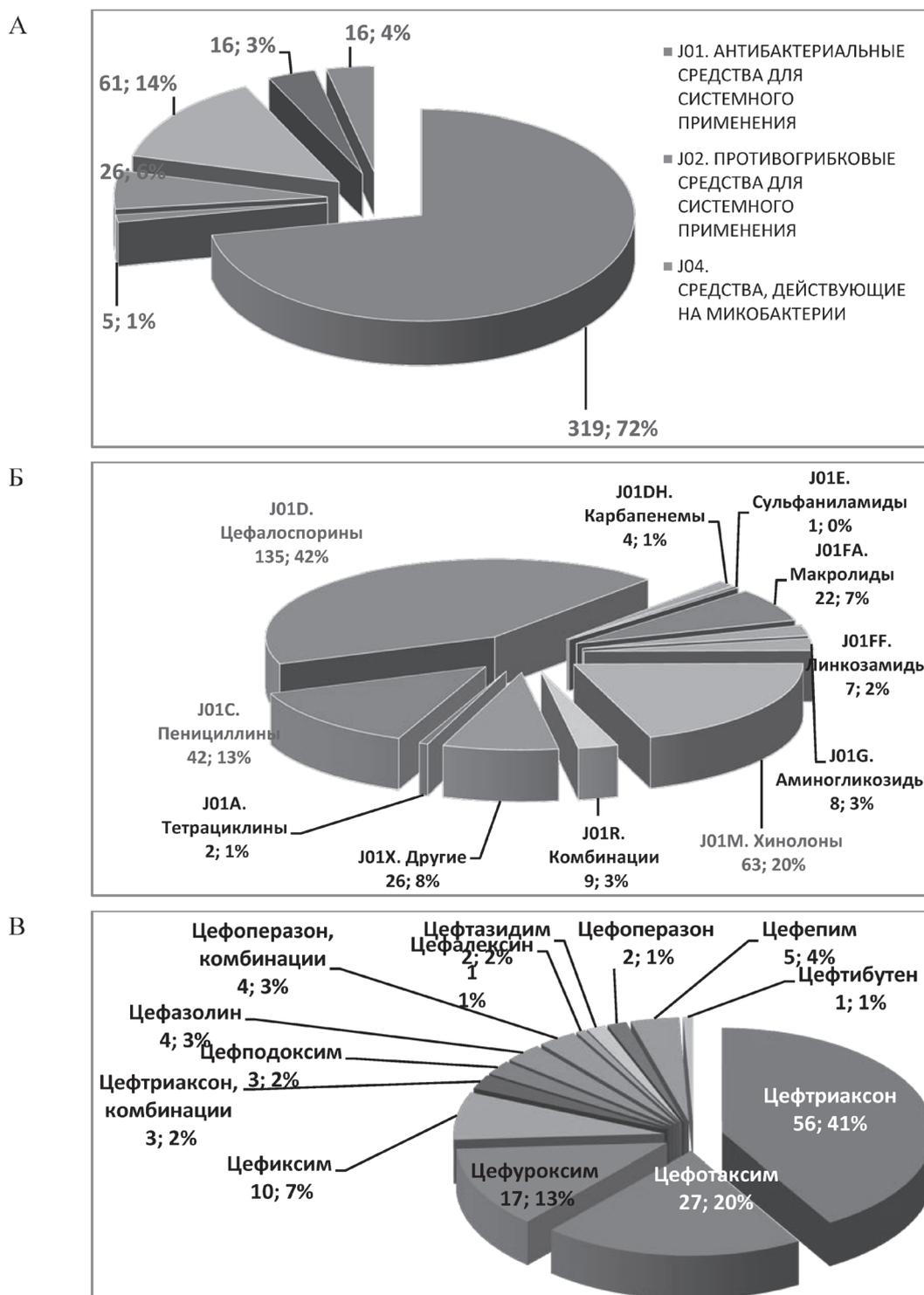


Рис. 3. НР на противомикробные препараты для системного применения (А), на антибактериальных ЛС для системного применения (Б), и на ЛС группы цефалоспоринов (В).

В группе пенициллинов, так же традиционно, по количеству отмеченных ПР лидирует амоксициллина клавуланат (19 сообщений; 45% от общего по группе). В группе фторхинолонов реакции наиболее часто были

вызваны левофлоксацином (31 карта; 49% по группе).

Особое внимание мы уделили антитретровирусным препаратам. Среди них ведущую позицию по количеству отмеченных НР занимала ком-

бинация зидовудина и ламивудина (25 случаев; 41%).

Среди препаратов, влияющих на функции сердечно-сосудистой системы, наиболее высокая частота НР отмечена для группы ингибиторов АПФ (52 сообщения), однако препаратом «лидером» по количеству, вызванных реакций, был блокатор кальциевых каналов амлодипин (26 присланных карт-сообщений).

Еще одна группа, традиционно привлекающая внимание практических врачей, - это нестероидные противовоспалительные средства. Среди представителей этого класса ЛС самая высокая частота НР в 2013 году отмечена для метамизола и его комбинаций (19 сообщений), а также диклофенака и его комбинаций (16 карт).

Выводы:

1. В 2013 году структура ПР ЛС в Крыму в сравнении с предыдущими годами не изменилась. Активность врачей республики в регистрации ПР соответствует критериям ВОЗ и даже превышает их. По-прежнему, наиболее часто ПР регистрируются у женщин, лиц трудоспособного возраста и детей первого года жизни. Среди предрасполагающих к развитию ПР

факторов со стороны пациента и терапии нужно отметить осложненный аллергологический анамнез (каждый десятый больной) и полипрагмазию (отмечена у 5% пациентов).

2. Большинство ПР носили несерьезный характер, их связь с приемом ЛС определялась как «вероятная» или «определенная». Подавляющее большинство реакций потребовали медикаментозной коррекции. Кожные сыпи, симптомы расстройства ЦНС, поражения ЖКТ и сердечно-сосудистой системы остаются ведущими клиническими проявлениями реакций.

3. 40% ПР были вызваны противомикробными препаратами для системного применения, а именно системными антибактериальными ЛС, среди которых ведущее место занимают цефалоспорины, а среди них - цефтриаксон, что соответствует данным предыдущих годов.

4. Выявленные закономерности позволяют разработать более эффективные методы профилактики ПР ЛС и уменьшить индивидуальный, социальный и экономический ущерб, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения в Крыму и, в целом, по стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization Dept of Essential Drugs and Medicines Policy. Pharmacovigilance : ensuring the safe use of medicines [Internet]. WHO. 2004 [cited 2014 Jul 13]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/68782>
2. Викторов АП, Мальцев ВИ, Белоусов ЮБ, editors. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору. Киев: Морион; 2007. 240 p.
3. Pharmacovigilance [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2014 Jul 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac05800241de
4. МОЗ України. Наказ №898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування” [Internet]. МОЗ України; 2006 [cited 2014 Jul 7]. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/card/z0073-07>
5. Чисельність населення на 1 січня 2014 року та середня за січень-грудень 2013 року [Internet]. Крымстат. [cited 2014 Jul 7]. Available from: <http://gosstat.crimea.ru/2010/operativ/arhukodem1-2013.php>
6. Matvieiev OV, Matvieieva NV. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012;21(Suppl. 3):309.