

ISSN 2312-7821 (Print)
ISSN 2619-1164 (Online)

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Safety and Risk of Pharmacotherapy

www.risksafety.ru



ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Фармаконадзор

TOM
VOL. 10

№
NO. 3

2022



Безопасность и риск фармакотерапии

Bezопасnost' i risk farmakoterapii

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1994 г.

Выходит ежеквартально (четыре раза в год)

Главный редактор

Аляутдин Ренад Николаевич, д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Архипов В.В., д-р мед. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Астахова А.В., канд. мед. наук, доцент, РУДН (Москва, Россия)

Верлан Н.В., д-р мед. наук, профессор, ИГМАПО — филиал РМАНПО (Иркутск, Россия)

Гавриленко Л.Н., канд. мед. наук, доцент, БГМУ (Минск, Республика Беларусь)

Драпкина О.М., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, НМИЦ ТПМ (Москва, Россия)

Журавлева М.В., д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Зиганшин А.У., д-р мед. наук, профессор, Казанский ГМУ (Казань, Россия)

Зиганшина Л.Е., д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Зурдинова А.А., д-р мед. наук, профессор, Кыргызско-Российский Славянский Университет (Бишкек, Кыргызская Республика)

Зырянов С.К., д-р мед. наук, профессор, РУДН (Москва, Россия)

Иежица И.Н., д-р биол. наук, профессор, Международный медицинский университет (Куала-Лумпур, Малайзия)

Каспаров С.А., д-р мед. наук, профессор, Бристольский университет (Бристоль, Великобритания)

Колбин А.С., д-р мед. наук, профессор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Кононова С.В., д-р фарм. наук, доцент, ПИМУ (Нижний Новгород, Россия)

Заместители главного редактора

Трапкова Алла Аркадьевна, канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Корсун Л.В., канд. биол. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Крашенинников А.Е., д-р фарм. наук, доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Лазарева Н.Б., д-р мед. наук, доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Лепяхин В.К., чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Максимов М.Л., д-р мед. наук, доцент, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (Казань, Россия)

Нейман И., Ph.D., Пфайзер (Нью-Йорк, США)

Постников С.С., д-р мед. наук, профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Прокофьев А.Б., д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

Солонина А.В., д-р фарм. наук, профессор, ПГФА (Пермь, Россия)

Спасов А.А., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

Сычев Д.А., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, РМАНПО (Москва, Россия)

Хохлов А.Л., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, ЯГМУ (Ярославль, Россия)

Чельцов В.В., д-р мед. наук, профессор, Медицинский центр управления делами Мэра и Правительства Москвы (Москва, Россия)

Яхно Н.Н., академик РАН, д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Учредитель и издатель

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес учредителя и редакции

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

Редакция

Тел.: +7(499)190-18-18 (доб. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Шеф-редактор

Федотова О.Ф.

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (доб. 63-05)

Ответственный редактор

Гойкалова О.Ю., канд. биол. наук, доцент

Научный редактор

Смирнова Ю.А., канд. фарм. наук

Редактор

Калиничев С.А., канд. фарм. наук

Редактор перевода

Балтина Л.А.

Исполнитель

ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва,

ул. Летниковская, д. 4, стр. 5

Типография

ООО «Издательство «Триада»:

170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

Тираж

100 экз. Цена свободная

Подписано в печать

23.09.2022

Дата выхода в свет

30.09.2022

Подписной индекс

в каталоге «Пресса России» – 57940,

в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57940

Журнал является уникальным изданием, информирующим специалистов в сфере охраны здоровья и фармацевтической деятельности об аспектах фармакотерапии, связанных с риском возникновения нежелательных реакций. В журнале освещаются актуальные вопросы эффективности и безопасности лекарственных препаратов, совершенствования системы фармаконадзора, разработки и оптимизации методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у пациентов, публикуются результаты изучения механизмов действия и проявлений нежелательных реакций, актуальная информация об административных решениях зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных препаратов, о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, клинические наблюдения, область исследований которых соответствует медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям: Фармакология, клиническая фармакология; Психиатрия и наркология, Внутренние болезни, Кардиология, Педиатрия, Инфекционные болезни, Неврология, Геронтология и гериатрия.

Журнал индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных: Chemical Abstracts (CAS), Embase, «Российский индекс цитирования» (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), КиберЛенинка и др.

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ – 2,149.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Требования к оформлению статей и порядок их представления размещены на сайте www.risksafety.ru

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается.

Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82932 от 14 марта 2022 г.

© Составление, оформление. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2022

Safety and risk of pharmacotherapy

Bezopasnost' i risk farmakoterapii

A peer-reviewed research and practice journal

Founded in 1994

Published quarterly (four issues per year)

Editor-in-Chief

Renad N. Alyautdin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Editorial Board

Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Alla V. Astakhova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Irkutsk, Russia)

Larisa N. Gavrilenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus)

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Marina V. Zhuravleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Airat U. Ziganshin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Lilia E. Ziganshina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aida A. Zurdinova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kyrgyz-Russian Slavic University (Bishkek, Kyrgyzstan)

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Igor N. Iezhitsa, Dr. Sci. (Biol.), Prof., International Medical University (Kuala Lumpur, Malaysia)

Sergey A. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Bristol (Bristol, United Kingdom)

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Svetlana V. Kononova, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Alla A. Trapkova, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Lilia V. Korsun, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Vladimir V. Lepakhin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia)

Inessa Neyman, Ph.D., Pfizer, Inc. (New York, USA)

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Alexey B. Prokofiev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

Anna V. Soloninina, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Dmitry A. Sychev, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Alexander L. Khokhlov, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

Viktor V. Cheltsov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical Centre of the Mayor's Office and the Government of Moscow (Moscow, Russia)

Nikolay N. Yakhno, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Founder and publisher

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postal address of the founder and editorial office

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051

Editorial office

tel.: +7(499)190-18-18 (ext. 63-34, 63-45)

e-mail: birf@expmed.ru

<https://www.risksafety.ru>

Managing Editor

Olga F. Fedotova

Fedotovaof@expmed.ru

тел.: +7(495)121-06-00 (ext. 63-05)

Executive Editor

Olga Yu. Goykalova, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

Science Editor

Yulia A. Smirnova, Science Editor, Cand. Sci. (Pharm.)

Editor

Sergey A. Kalinichev, Cand. Sci. (Pharm.)

Translation Editor

Liubov A. Baltina

Contract publisher

NEICON ISP LLC:

4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114

Printing company

"Triada" publishing house:

9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034

Print run

100 copies. Free price

Passed for printing

23.09.2022

Date of publication

30.09.2022

Subscription codes

provided in the catalogues of Pressa Rossii – 57940 and Ural-Press agency – 57940

Safety and Risk of Pharmacotherapy is a unique journal providing information to healthcare and pharmacy professionals on pharmacotherapy issues related to risks of adverse reactions. It covers relevant aspects of medicines' efficacy and safety, improvement of the pharmacovigilance system, development and improvement of disease prevention and treatment methods; it publishes the results of studies investigating mechanisms and manifestations of adverse reactions, updates on the regulatory decisions to suspend, withdraw, or revoke marketing authorisations or to demand variation of patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles.

The journal publishes original articles, reviews, clinical case studies related to one of the following specialist fields: Pharmacology, Clinical Pharmacology; Psychiatry and Narcology, Internal diseases, Cardiology, Paediatrics, Infectious diseases, Neurology, Gerontology and geriatrics.

The journal is indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), CyberLeninka, etc.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal's two-year RSCI impact factor is 2.149.

The requirements for the layout and submission of articles are posted on the website www.risksafety.ru

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript.

The content is licensed under Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI: No. FS77-82932 dated 14 March 2022.

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2022

ГЛАВНАЯ ТЕМА: ФАРМАКОНАДЗОР

MAIN TOPIC: PHARMACOVIGILANCE

А.Е. Крашенинников, Б.К. Романов, Р.С. Сафиуллин,
Н.В. Шестаков
Необходимость формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения их эффективности в системе фармаконадзора

208 A.E. Krasheninnikov, B.K. Romanov, R.S. Safiullin, N.V. Shestakov
Need for the Development of Dialectical Thinking in Pharmaceutical Personnel to Improve Their Performance in the Pharmacovigilance System

К.С. Мильчаков
Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора

218 K.S. Milchakov
Recommendations on Informational Monitoring of the Safety and Efficacy of Medicinal Products in the Russian Federation as Part of Pharmacovigilance

О.А. Логиновская, В.П. Колбатов, Р.В. Сухов,
М.С. Рявкина, А.С. Колбин
Новые технологии в электронных системах по фармаконадзору для держателей регистрационных удостоверений

230 O.A. Loginovskaya, V.P. Kolbatov, R.V. Sukhov, M.S. Ryavkina, A.S. Kolbin
New Technologies in Electronic Pharmacovigilance Systems for Marketing Authorisation Holders

Н.В. Верлан, Т.Л. Мороз, Е.О. Кочкина, Е.Н. Бочанова,
Е.А. Бейгель
Анализ данных о нежелательных реакциях при самолечении антибиотиками и проблемах функционирования системы фармаконадзора

240 N.V. Verlan, T.L. Moroz, E.O. Kochkina, E.N. Bochanova, E.A. Beigel
Analysis of Data on Adverse Drug Reactions and Functional Flaws of the Pharmacovigilance System Associated with Self-Treatment with Antibiotics

Л.В. Шукиль, С.Г. Фоминых, В.А. Ахмедов,
Т.Е. Перепичкина
Рациональная организация сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства

251 L.V. Shukil, S.G. Fominykh, V.A. Akhmedov, T.E. Perepichkina
Rational Organisation of Adverse Drug Reaction Monitoring

Н.Ю. Вельц, Е.О. Журавлева, Г.В. Кутехова,
Н.В. Терешкина, А.О. Ловкова, К.В. Горелов,
В.А. Поливанов, С.М. Гюлахмедова
Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма

259 N.Yu. Velts, E.O. Zhuravleva, G.V. Kutekhova, N.V. Tereshkina, A.O. Lovkova, K.V. Gorelov, V.A. Polivanov, S.M. Gyulakhmedova
Analysis of the Causes for Renal Dysfunction during Antibiotic Therapy in a Patient with Lyme Disease

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

SAFETY OF COVID-19 PHARMACOTHERAPY

К.И. Карноух, Н.Б. Лазарева
Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ

269 K.I. Karnoukh, N.B. Lazareva
Evaluation of the Rationality of Antibiotic Therapy of Nosocomial Infections in Resuscitation and Intensive Care Patients with COVID-19: a Retrospective Analysis

Ю.М. Гомон, А.Р. Касимова, А.С. Колбин, В.В. Стрижелецкий,
И.Г. Иванов, С.О. Мазуренко
Подходы к оценке безопасности лекарственных средств во время пандемии COVID-19 на примере азитромицина

283 Yu.M. Gomon, A.R. Kasimova, A.S. Kolbin, V.V. Strizheletsky, I.G. Ivanov, S.O. Mazurenko
Approaches to Assessing the Safety of Medicines during the COVID-19 Pandemic Using the Example of Azithromycin

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL STUDIES

Г.Н. Гильдеева, А.А. Чапленко, В.И. Юрков, Е.С. Степанова
Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами

293 G.N. Gildeeva, A.A. Chaplenko, V.I. Yurkov, E.S. Stepanova
Single-Dose Bioequivalence Study of Rivaroxaban-Containing Medicinal Products in Healthy Volunteers

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL OBSERVATION

М.Н. Костылева, А.Б. Строк, С.С. Постников,
А.Н. Грацианская, А.Е. Ермилин
Фармакотерапия в многопрофильном педиатрическом стационаре: полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий на примере клинического случая

302 M.N. Kostyleva, A.B. Strok, S.S. Postnikov, A.N. Gratsianskaya, A.E. Ermilin
Pharmacotherapy in a Multidisciplinary Paediatric Hospital: Polypharmacy and Drug-Drug Interaction Risk Illustrated with a Clinical Case

НОВОСТИ КОКРЕЙН (COCHRANE)

COCHRANE PUBLICATIONS

Вмешательства для уменьшения ошибок, связанных с применением лекарств, в условиях стационара

315 Interventions for Reducing Medication Errors in Adults in Hospital Settings

УДК 615.065:615.15:159.955.4
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-208-217>

Оригинальная статья | Original article



Необходимость формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения их эффективности в системе фармаконадзора

А.Е. Крашенинников^{1,2,✉}, Б.К. Романов², Р.С. Сафиуллин³, Н.В. Шестаков⁴

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора», Малая Сухаревская пл., д. 2, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 49, Казань, 420012, Российская Федерация

⁴ Общество с ограниченной ответственностью «ИРВИН 2», 1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1, Москва, 115230, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Крашенинников Анатолий Евгеньевич pv.assistant@drugsafety.ru

РЕЗЮМЕ

В России с 1997 г. организована система фармаконадзора, направленная на обеспечение безопасности лекарственных средств. Однако в настоящее время такое важное звено системы фармаконадзора, как аптечные организации, недостаточно вовлечено в фармаконадзорную деятельность. Работники аптек могут быть не подготовлены к сбору и передаче в регуляторные органы информации о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов не только вследствие недостаточных знаний специалистов по темам фармаконадзора, но и в связи с тем, что в образовательном процессе недостаточно внимания уделяется формированию диалектического мышления, необходимого для успешного решения проблем. Однако в источниках литературы роль диалектического мышления как важной профессиональной компетенции работников аптек освещена не в полном объеме.

Цель работы: обоснование необходимости формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения эффективности их участия в системе фармаконадзора.

Материалы и методы: проведено анкетирование 166 работников аптек г. Казани по вопросам осуществления фармаконадзора в аптечных организациях. Для оценки связи между оцениваемыми параметрами (роль аптеки в фармаконадзоре, компетентность по фармаконадзору, знания документации по фармаконадзору, подача информации о нежелательных реакциях и др.) использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты: установлено, что большинство опрошенных оценивают роль аптек в системе фармаконадзора как средне- (46,99%) и малозначимую (17,47%), а уровень развития в аптеках фармаконадзорной деятельности также как средний и низкий (45,63 и 27,5% респондентов соответственно). Результаты корреляционного анализа показали, что работники аптек не связывают уровень развития фармаконадзора в аптеке с собственными компетенциями, что характеризует нарушение диалектических взаимосвязей. Большинство опрошенных склонны преувеличивать роль органов исполнительной власти, медицинских организаций

© А.Е. Крашенинников, Б.К. Романов, Р.С. Сафиуллин, Н.В. Шестаков, 2022

и фармацевтических предприятий в системе фармаконадзора с преуменьшением роли аптек и их работников (только 17,62% респондентов ответили эту роль аптечным организациям), что может являться причиной невыполнения ими фармаконадзорных обязанностей и возложения ответственности на других субъектов системы обращения лекарственных средств.

Выводы: обобщение полученных результатов показало, что работники аптек, возможно, не воспринимают себя как ведущих исполнителей законодательных инициатив, от которых причинно-следственно зависит эффективность фармаконадзора как системы в целом. Следовательно, существует необходимость формирования у фармацевтов и провизоров диалектического мышления в рамках образовательных программ, которое будет способствовать развитию рефлексии по поводу собственной активности в сфере обеспечения безопасности лекарственных средств и повышению эффективности участия работников аптек в фармаконадзорных мероприятиях.

Ключевые слова: фармаконадзор; спонтанные сообщения; безопасность лекарственных средств; диалектическое мышление; обучение; фармация; аптеки; фармацевты; провизоры

Для цитирования: Крашенинников А.Е., Романов Б.К., Сафиуллин Р.С., Шестаков Н.В. Необходимость формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения их эффективности в системе фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):208–217. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-208-217>

Need for the Development of Dialectical Thinking in Pharmaceutical Personnel to Improve Their Performance in the Pharmacovigilance System

A.E. Krasheninnikov^{1,2,✉}, B.K. Romanov², R.S. Safiullin³, N.V. Shestakov⁴

¹ National Pharmacovigilance Research Center,
2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow 127051, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation

³ Kazan State Medical University,
49 Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation

⁴ IRWIN 2 company,
10/1 1st Nagatinsky Dr., Moscow 115230, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Anatoly E. Krasheninnikov** pv.assistant@drugsafety.ru

ABSTRACT

The pharmacovigilance system aimed at ensuring the safety of medicines has been functioning in Russia since 1997. However, at the moment, an important part of this system, pharmacy organisations, is not sufficiently involved in pharmacovigilance activities. Pharmacy personnel may be not prepared to collect information on adverse reactions associated with the use of medicinal products and submit it to regulatory authorities. The reason is not only that their knowledge of pharmacovigilance is insufficient, but also that little attention is paid in the educational process to the development of dialectical thinking, which is necessary for successful problem-solving. The available literature does not cover the importance of dialectical thinking as a professional competency of a pharmacy employee sufficiently well.

The aim of the study was to substantiate the need in the development of dialectical thinking in employees of pharmacy organisations in order to increase their participation in the pharmacovigilance system.

Materials and methods: 166 employees of pharmacies in Kazan were surveyed on the implementation of pharmacovigilance in pharmacy organisations. The authors used Spearman's rank correlation coefficient to assess the extent of association between the variables identified in the survey (pharmacy's standing in the pharmacovigilance

system, respondents' competence in pharmacovigilance, their familiarity with pharmacovigilance documentation, adverse reaction reporting, and so forth).

Results: the majority of respondents perceive the importance of pharmacies for the pharmacovigilance system as medium (46.99%) and low (17.47%); the same is true for the level of pharmacovigilance development in pharmacies (45.63 and 27.5% of the respondents respectively). According to the correlation analysis, pharmacy employees do not associate the level of pharmacovigilance development in their pharmacy with their competence, which is characteristic of a dialectical failure. Most respondents tend to exaggerate the role of executive authorities, medical organisations, and pharmaceutical companies in the pharmacovigilance system and underestimate the role of pharmacies and pharmacy staff (only 17.62% of the respondents assign this role to pharmacies), which may be the reason for failing to fulfil pharmacovigilance duties and passing the responsibility to other parties to the circulation of medicinal products.

Conclusions: according to the consolidated results, pharmacy employees may not consider themselves to be leading implementers of legislative initiatives, causally related to the effectiveness of pharmacovigilance system as a whole. Consequently, there is a need to form dialectical thinking in pharmacy employees within the framework of educational programmes. It will contribute to the development of reflection on their efforts in ensuring the safety of medicines and increase the effectiveness of their participation in pharmacovigilance activities.

Key words: pharmacovigilance; spontaneous reports; safety of medicines; dialectical thinking; education; pharmacy; pharmacies; pharmacy technicians; pharmacists

For citation: Krasheninnikov A.E., Romanov B.K., Safullin R.S., Shestakov N.V. Need for the development of dialectical thinking in pharmaceutical personnel to improve their performance in the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):208–217. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-208-217>

Введение

В Российской Федерации безопасность применения лекарственных средств (ЛС) гарантирована Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «О лекарственных средствах». С 1997 г. в стране функционирует система фармаконадзора (ФН) – законодательно обусловленная и организационно-институциональная, системная и синергичная деятельность всех субъектов фармацевтического рынка, обеспечивающая безопасный режим обращения ЛС. Тем не менее существует потребность в более активном выявлении случаев развития нежелательных реакций (НР) у пациентов при использовании лекарственных препаратов (ЛП) [1]. На фармацевтических работников, как и на других субъектов обращения ЛС, вышеуказанным федеральным законом и регуляторными органами возложена обязанность осуществления ФН. Поэтому одним из направлений дальнейшего развития ФН является усиление роли работников аптек в осуществлении деятельности по ФН. Именно они ежедневно контактируют с пациентами – потребителями ЛП, в том числе в условиях снижения доступности первичной медицинской помощи [2] и при наличии значительной доли населения (18–27%), неудовлетворенного

качеством полученной медицинской помощи [3, 4]. Однако опубликованные результаты современных исследований, посвященных изучению отечественной системы ФН, свидетельствуют, что часто работники аптек не подготовлены к сбору информации о НР [5]. По некоторым данным, при выявлении НР лишь 5% фармацевтов и провизоров заполняют специальную форму извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта ЛП, а 19% никогда этого не делали¹.

Таким образом, дальнейший поиск путей повышения активности фармацевтов и провизоров в системе ФН представляет собой актуальное научно-практическое направление. Одним из путей повышения активности фармацевтических кадров является их обучение по ФН для формирования фармаконадзорно значимых профессиональных компетенций [6]. Однако на сегодняшний день в федеральных государственных образовательных стандартах высшего образования для студентов медицинских вузов Российской Федерации, обучающихся по специальности «Фармация», не предусмотрено достаточное количество часов обучения по темам ФН, что может быть связано с недостаточной разработкой содержания рабочих программ по вопросам ФН и методического обеспечения образовательного процесса.

¹ Хосева Е.Н. Оптимизация системы контроля эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных средств отечественного производства: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2014.

Кроме того, опубликованные данные современных исследователей основных мыслительных операций демонстрируют, что предпосылкой успешного овладения знаниями, в том числе профессиональными, является, в числе прочего, развитие диалектического мышления [7, 8]. Диалектическое мышление как когнитивный стиль, противопоставляемый линейному формальному мышлению, развивается по мере того, как человек повышает уровень образования. Признаками диалектичности являются «постформальность» и «продвинутость» [9] стиля мышления. Считается, что диалектическое мышление креативно по своей сущности и позволяет эффективно находить пути решения проблем. Диалектическое мышление позволяет не просто устанавливать причинно-следственные связи между явлениями и предметами, но и рефлексировать [10]. Именно диалектический подход начинается с предположения, что черты объекта/субъекта не фиксированы, а взаимоотношения, в которые вступает объект/субъект, будут формировать то, кем станет объект/субъект [11]. Таким образом, наличие диалектического мышления способно обуславливать фармаконадзорно значимую рефлексию – понимание субъектами фармаконадзорной деятельности (в том числе фармацевтическими кадрами) системных последствий в виде снижения эффективности ФН (по типу «расхождения кругов на воде») от частных действий/бездействий индивидуальных лиц.

Цель работы – обоснование необходимости формирования диалектического мышления у работников аптечных организаций для повышения эффективности их участия в системе фармаконадзора.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 166 работников аптек г. Казани по вопросам осуществления ФН в аптечных организациях. Для опроса была разработана специальная анкета. Среди опрошенных 56,63% составили заведующие аптеками, 16,27% – провизоры, 10,84% – фармацевты, в 16,27% случаев для определения своей должности респонденты выбрали категорию «Другое», не приводя дополнительных пояснений.

Результаты анкетирования анализировали в двух аспектах: во-первых, было изучено соотношение мнений работников аптек по каждому вопросу анкеты; во-вторых, было проведено исследование тесноты корреляционных

взаимосвязей с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_{xy}) между изучаемыми параметрами. Для проведения корреляционного анализа ответам опрашиваемых были присвоены ранги в двоичной системе кодирования (ответ «да» – код «2», ответ «нет» – код «1»). Статистическую значимость коэффициента ранговой корреляции устанавливали согласно t -критерию Стьюдента. Статистически значимым считали коэффициент корреляции, для которого расчетный t_p превышал критический $t_{кр}$ (при $t_{кр}(0,05) = 0,16$). Из результатов тотального корреляционного анализа выбирали коэффициенты корреляции, демонстрирующие слабые или очень слабые взаимосвязи (по шкале Чеддока: от 0 до 0,3 – очень слабая, от 0,3 до 0,5 – слабая) между такими параметрами, выявленными при опросе, как: самооценка компетентности по ФН; самооценка роли аптеки в ФН; самооценка знаний документации по ФН; оценка обращения к пациентам с вопросами о НР; выполнение требования подачи информации о НР в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор); оценка роли дистрибьюторов/поставщиков ЛП в ФН; оценка сообщений представителей ФП о безопасности ЛП и о НР; оценка системы ФН аптеки; наличие обучения по ФН; отсутствие знаний как барьер для выполнения требований по ФН; отсутствие мотивации как барьер для выполнения требований по ФН; отсутствие обучения как барьер для выполнения требований по ФН. Слабые или очень слабые корреляционные взаимосвязи были использованы нами как маркеры рассогласования причинно-следственных связей рефлексивного характера.

Результаты и обсуждение

Результаты анкетирования показали, что мнение работников аптек о важности роли аптек в системе ФН часто не соотносится со значимостью собственной аптеки для системы ФН. Так, в 35,54% случаев опрошенные оценили роль аптечной организации в вопросах обеспечения ФН как высокую (8–10 баллов), в 46,99% – как среднюю (4–7 баллов), в 17,47% – как незначимую (1–3 балла). При этом уровень системы ФН в собственной аптечной организации оценивают высоко только 26,88% респондентов, как средний – 45,63% и как низкий – 27,50%. Анализ корреляционных взаимосвязей позволяет утверждать, что оценка ФН собственной аптечной организации слабо взаимосвязана с собственной компетентностью работников

в вопросах ФН ($r_{xy} = 0,36$, уровень статистической значимости $p = 0,05$), однако со средней силой связана с ролью аптек в ФН ($r_{xy} = 0,58$, $p = 0,05$) (рис. 1).

Такие взаимосвязи могут характеризовать стремление работников аптек оценивать ФН в конкретной аптеке как часть общей системы, а не как результат собственной (личной) фармаконадзорной деятельности. Подтверждает вышеуказанное факт, что оценка респондентами слабо или очень слабо взаимосвязана со знанием документации по ФН ($r_{xy} = 0,30$, $p = 0,05$) и с активностью работников в виде подачи информации о НР в Росздравнадзор ($r_{xy} = 0,16$, $p = 0,05$).

Полученные данные дополняются мнением работников аптек о ведущей роли исполнительных органов власти (Росздравнадзор и Министерство здравоохранения Российской Федерации) в системе ФН – так ответили 26,21% опрошенных; и только 17,62% опрошенных отвели эту роль аптечным организациям. Еще

25,11% респондентов отдали приоритет фармацевтическим компаниям и производителям ЛП, а 17,62% – медицинским учреждениям. В то же время, как указало 22,50% работников аптек, в решении процессуальных вопросов при выявлении НР после применения ЛП ведущая роль принадлежит дистрибьюторам/поставщикам. Не согласны с таким мнением 34,38% респондентов. Следовательно, у многих работников аптек не сформировано представление об аптечной организации как о «центре ответственности» системы ФН, что позволяло им делегировать фармаконадзорные обязанности от аптек к другим субъектам системы обращения ЛС, налагая на эти субъекты, а не на себя, ответственность за безопасность ЛП. Такой вывод подкреплен результатами опроса, свидетельствующими о том, что значительная часть фармацевтов и провизоров при получении от посетителя аптеки информации о НР, возникающих при применении ЛС, рекомендуют им обратиться к врачу (34,04%) или отменить подозреваемый препарат (15,69%).

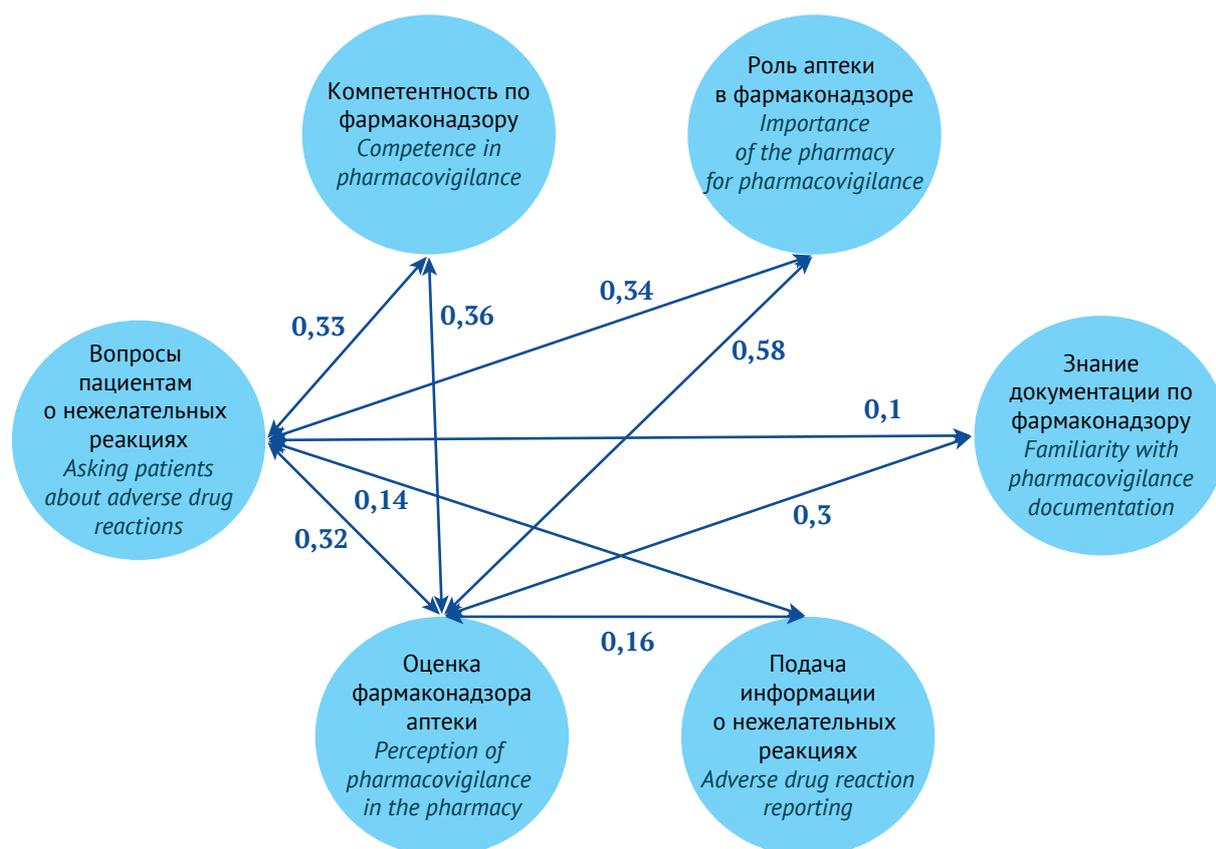


Рис. 1. Корреляционная плеяда взаимосвязей между оцениваемыми параметрами. (↔) – прямая корреляционная взаимосвязь

Fig. 1. Terentiev's correlation pleiad for survey variable relationships, with arrows (↔) indicating direct correlations

Замену препарата или антидот рекомендовали 9,58% фармацевтов и провизоров. Только 11,97% респондентов указали, что сообщают о НР в Росздравнадзор. Кроме того, активная позиция фармацевтов и провизоров, выражающаяся через сообщение ими о НР в Росздравнадзор, лишь очень слабым образом взаимосвязана с их готовностью спрашивать посетителей аптек о НР ($r_{xy} = 0,14, p > 0,05$), что указывает на отсутствие у работников аптек стереотипа поведения по типу «выявил–сообщил». 10,90% опрошенных отметили, что лишь фиксируют НР в журнале учета, еще 9,84% – что сообщают о НР руководству аптеки. 7,45% респондентов в подобной ситуации сообщали о НР при применении ЛП представителю фармацевтической компании-производителя ЛС или дистрибьютору/поставщику.

Дальнейший анализ корреляционных взаимосвязей данных (рис. 1) позволил утверждать, что активная позиция работников аптек, выражающаяся через адресацию ими вопросов о НР к посетителям, лишь слабым образом взаимосвязана с такими характеристиками, как самооценка компетентности по ФН ($r_{xy} = 0,33, p = 0,05$). Такая взаимосвязь может свидетельствовать о том, что опрошенные не демонстрируют рефлексии по поводу собственной роли в системе ФН, так как не считают компетентностью интервьюирование/информирование пациентов о возможности развития НР. Слабо взаимосвязаны также стремление спрашивать посетителей о НР и оценка роли аптеки в системе ФН ($r_{xy} = 0,34, p = 0,05$), что может указывать на недостаточное осознание работниками аптек роли собственной фармаконадзорной деятельности как фактора значимости для системы ФН всей аптечной организации. Таким образом, респонденты, возможно, не воспринимают себя как субъектов ФН, как исполнителей фармаконадзорных законодательных инициатив, от которых причинно-следственно зависит эффективность ФН как системы в целом. Это подтверждается очень слабой взаимосвязью между активностью фармацевтов и провизоров, выражающейся через адресацию ими вопросов о НР к посетителям аптек, и оценкой ими уровня ФН в собственной аптечной организации ($r_{xy} = 0,32, p = 0,05$).

Тем не менее, полученные результаты позволили утверждать, что аптеки являются не только значимыми участниками фармацевтического рынка, но и важными субъектами обеспечения его безопасности. В ходе опроса выявлено, что аптеки ведут фармаконадзорную

деятельность: 39,76% опрошенных считали, что в аптечной организации ведется учет НР, о которых сообщают посетители. Тем не менее более трети респондентов (34,94%) уверены в обратном, что обозначило проблему низкой эффективности ФН на уровне аптечных учреждений.

Результаты анкетирования работников аптек продемонстрировали также их недостаточную осведомленность в теории и практике ФН. Так, 53,89% респондентов отметили, что обязанности уполномоченного лица по ФН (УЛФ) в учреждении выполняет заведующий аптекой. Еще 14,7% сочли, что таким лицом является заместитель заведующего аптекой, а 6,59% – провизор или фармацевт. 18,56% опрошенных указали, что такой должности в аптеке нет. Полученные результаты показали, что, по мнению опрошенных, не все элементы функционирования системы ФН присутствуют в аптечной организации: 42,96% респондентов отметили наличие приказа о назначении УЛФ, 43,68% – наличие стандартных операционных процедур (СОПов) по осуществлению ФН в аптечной организации, 6,86% – наличие специального журнала учета НР при применении ЛП, 3,61% – наличие специального журнала регистрации НР, информация о которых подана в Росздравнадзор, 2,89% – наличие специального журнала и плана-графика обучения по вопросам ФН в аптечной организации.

Оценка собственной компетентности в вопросах ФН среди опрошенных также не была единообразной: большинство из них (53,61%) оценили уровень своей компетентности по вопросам ФН как средний (4–7 баллов); однако значительна доля (27,71%) и тех опрошенных, кто продемонстрировал более высокую самооценку (8–10 баллов). Наименьшую долю составили работники с низкой оценкой (1–3 балла) собственных знаний по ФН (18,67%). Хотя 72,89% опрошенных отметили, что ознакомлены с основной документацией, регламентирующей ФН в аптечных организациях, 10,84% указали на собственную неосведомленность, а еще 16,27% затруднились ответить на поставленный в анкете вопрос. В свою очередь, только 36,88% респондентов указали, что обучение вопросам ФН проводится 1 раз в год, еще меньше (8,75%), что – 1 раз в месяц. В свою очередь, 33,75% опрошенных отметили, что обучение по вопросам ФН проводится только на курсах образовательных учреждений, но не непосредственно в аптеках или аптечных сетях. 16,88% работников аптек сообщили,

что никогда не проходили обучение вопросам ФН. Кроме того, 66,25% фармацевтов и провизоров указали, что представители фармацевтических компаний сообщали им информацию по безопасности производимых их компанией ЛП (сведения о НР, отсутствии эффективности, отзывах с рынка, приостановке обращения). При этом 32,5% респондентов сообщили, что это происходило 1–2 раза в год, 15,63% – несколько раз в месяц, а 33,75% указали, что никогда не получали информацию по безопасности ЛП от представителей фармацевтических компаний. Работники аптек также часто (64,81%) отмечали, что представители фармацевтических компаний никогда не обращались к ним с вопросами о наличии информации от посетителей аптек о развитии НР при применении выпускаемых их компаний ЛП. Отсутствие обучения и отсутствие знаний по ФН у работников аптеки препятствуют более эффективной работе системы ФН в аптечной организации – таково мнение 27,5% фармацевтов и провизоров.

Тем не менее информация о НР к работникам аптек поступает. 27,33% респондентов указали, что источником информации о НР для них является сайт Росздравнадзора, 23,51% – представители фармацевтических компаний или дистрибьюторов, 17,16% – посетители аптек, 13,35% опрошенных отметили в качестве источников информации медицинскую литературу и научные конференции, 9,53% – различные источники сети Интернет, 5,08% – сайт

Минздрава России, а 4,02% – социальные сети и специализированные форумы пациентов.

Кроме того, участники опроса выделили адресатов, которым, по их мнению, необходимо подавать информацию о НР в случае ее получения от посетителей аптеки: 31,55% опрошенных сочли необходимым подавать информацию в Росздравнадзор по электронной почте, 16,72% – в Автоматизированную информационную систему (АИС) Росздравнадзора, 11,67% – по телефону горячей линии Росздравнадзора, 9,46% – в лечебно-профилактическое учреждение (врачу), 9,46% – на сайт компании-производителя ЛП путем заполнения электронной формы карты-извещения, 6,62% – в компанию-производитель ЛП по электронной почте, 5,36% – по телефону, указанному на упаковке или в инструкции по медицинскому применению ЛП, 5,68% – в компанию-производитель ЛП по телефону, 3,47% – представителю дистрибьютора или поставщику ЛП по телефону / электронной почте.

Работники аптек в проведенном опросе сообщили, что некоторые группы ЛП чаще других вызывают НР (рис. 2). Большинство опрошенных полагали, что наиболее часто НР развиваются при применении антибиотиков (16,84%), нестероидных противовоспалительных препаратов (12,58%) и антигипертензивных ЛП (10,75%), средств для лечения кардиологических заболеваний (5,68%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (5,27%). Гормональные ЛП,

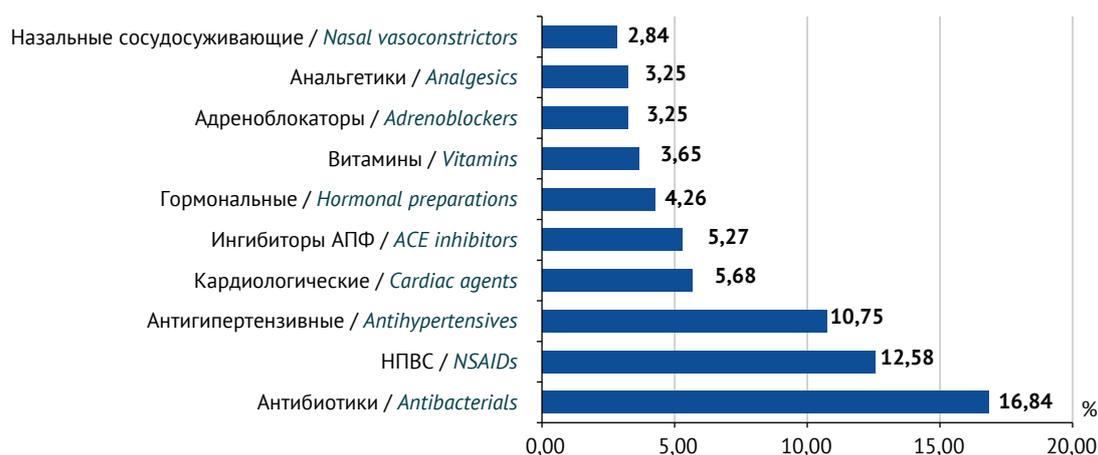


Рис. 2. Лекарственные препараты, применение которых чаще других вызывает развитие нежелательных реакций (по результатам проведенного опроса): АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Fig. 2. Medicinal products associated with the highest frequency of adverse reactions (according to the survey results). ACE—angiotensin-converting enzyme, NSAIDs—non-steroidal anti-inflammatory drugs

витамины, адrenoблокаторы, анальгетики и назальные сосудосуживающие средства хотя и вошли в «десятку», но доли их выборов составили среди опрошенных менее 5%.

Наиболее важным результатом проведенного опроса работников аптек стал тот факт, что сами опрошенные очень часто занимают пассивную позицию в фармаконадзорной деятельности (рис. 3). Так, 30,72% респондентов указали, что никогда не спрашивали у посетителей аптеки информацию о НР при применении ЛП. Еще 14,46% респондентов указали, что за последние 3 года делали это 1–2 раза в год. Только 37,95% работников аптек несколько раз в месяц, то есть регулярно, интересовались у посетителей аптеки информацией о возможном развитии НР. Еще более выраженной оказалась пассивность опрошенных в ответах на вопрос о том, как часто они подавали информацию о НР в Росздравнадзор за все время своего трудового стажа. Большинство работников аптек (79,52%) указали, что никогда не подавали такую информацию, еще 13,25% работников аптек отметили, что делали это 1–2 раза в год. Только 7,4% работников аптек регулярно подавали информацию о НР в Росздравнадзор. Кроме того, 0,53% респондентов при получении от посетителя аптеки информации о НР, возникающих при применении ЛС, не обращали на нее внимания.

Таким образом, исходя из результатов анализа данных проведенного анкетирования

работников аптек об особенностях организации системы ФН на уровне отдельных аптечных организаций, очевидна необходимость совершенствования обучения и переобучения фармацевтов и провизоров по ФН в нескольких направлениях:

1) обучение и/или переобучение работников аптек по ФН должно включать формирование диалектического мышления как способности воспринимать себя как часть системы ФН и рефлексировать по поводу последствий собственного действия/бездействия в сфере безопасности обращения ЛС;

2) программы дисциплин для работников аптек, включающие темы по ФН, должны предусматривать проведение практических занятий и использование методов обучения, позволяющих обучающимся получать в ходе обучения обратную связь и учиться прогнозировать ее для развития навыков профессионально значимой рефлексии.

Заключение

Результаты проведенного опроса работников аптек по деятельности аптечных организаций в области ФН свидетельствуют о том, что одной из особенностей мышления фармацевтических кадров является слабость взаимосвязей между параметрами, характеризующими фармаконадзорно значимую рефлексия относительно собственной (индивидуальной, конкретной)

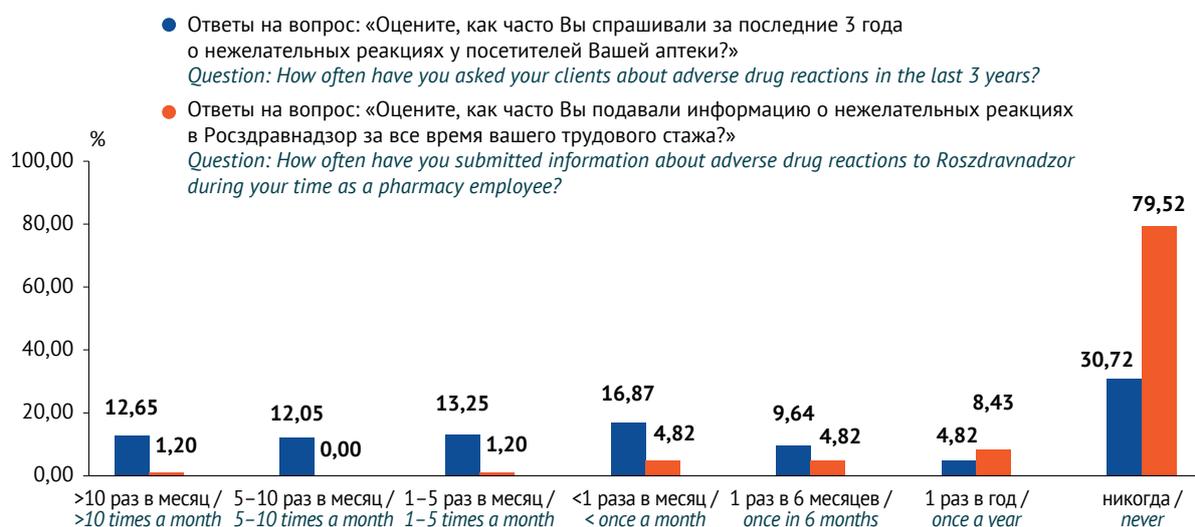


Рис. 3. Распределение ответов опрошенных работников аптек на вопросы о собственной активности в системе фармаконадзора

Fig. 3. Distribution of answers given by surveyed pharmacy employees to questions about their activity in the pharmacovigilance system

роли в обобщенно абстрактной системе ФН. Формирование диалектического мышления фармацевтических кадров в системе ФН позволит им в перспективе достичь понимания своей роли в системе фармаконадзора: как локального нижеуровневого «центра ответственности», как первичного субъекта по сбору важной информации о безопасности ЛС, как части единого организационного механизма обеспечения безопасности ЛС, как исполнителя рутинной, но важной работы.

В настоящее время работники аптек не считают значимой их собственную роль в системе

ФН. Причиной тому является их слабая рефлексия взаимосвязей фармаконадзорного механизма со своей ролью. Диалектическое мышление как мышление, обладающее качествами системности, причинности и следственности, отказа от формальности логики, способно сформировать у работников аптек необходимый уровень приверженности ФН. Повышение приверженности ожидаемо повысит количество сигналов в системе ФН, а значит – его эффективность. В конечном счете такое развитие событий приведет к повышению уровня качества и безопасности ЛС, вводимых в обращение в Российской Федерации.

Литература / References

1. Романов БК, Лепяхин ВК, Журавлева ЕО, Астахова АВ, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Совершенствование принципов управления сигналами по безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(1):10–20. [Romanov BK, Lepakhin VK, Zhuravleva EO, Astakhova AV, Glagolev SV, Polivanov VA. Perfection of management principles by the safety signals of medicinal products. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(1):10–20 (In Russ.)]
2. Алексеева АВ, Соболев ИБ, Моисеева КЕ, Полетов СВ. Оценка родителями доступности медицинской помощи, оказываемой детям в амбулаторных условиях. *Бюллетень науки и практики*. 2018;4(10):47–55. [Alekseeva AV, Sobolev IB, Moiseeva KE, Poletov SV. Parent assessment of the accessibility of health care provided to children in ambulatory conditions. *Bulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(10):47–55 (In Russ.)] <https://doi.org/10.5281/zenodo.1461847>
3. Свинтицкая АВ, Юровских КС, Костров ВИ. Оценка удовлетворенности жителей Тюменской области качеством и условиями оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения. *Университетская медицина Урала*. 2021;7(4):79–81. [Svintitskaya AV, Yurovskikh KS, Kostrov VI. Assessment of Tyumen region residents' satisfaction with the quality and conditions of medical care in primary healthcare. *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals*. 2021;7(4):79–81 (In Russ.)]
4. Ситникова ТН. Оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи на терапевтическом участке. *Университетская медицина Урала*. 2019;5(2):87–9. [Sitnikova TN. Evaluation of patient satisfaction with the quality of medical care across physician service areas. *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals*. 2019;5(2):87–9 (In Russ.)]
5. Рыжова ОА. Возможности привлечения специалистов аптек к мониторингу безопасности лекарственных средств. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2010;(1):266–7. [Ryzhova OA. Opportunities for engaging pharmacy specialists in drug safety monitoring. *Bulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Northern State Medical University*. 2010;(1):266–7 (In Russ.)]
6. Крашенинников АЕ, Сафиуллин РС. Практика формирования у фармацевтических работников дополнительных профессиональных компетенций в сфере фармаконадзора. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2018;(4):16–9. [Krasheninnikov AE, Safullin RS. The practice of forming additional professional competencies in the field of pharmacovigilance among pharmaceutical workers. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya = Modern Organization of Drug Supply*. 2018;(4):16–9 (In Russ.)]
7. Поляруш АА. Истоки и условия формирования диалектического мышления. *Эпоха науки*. 2021;(26):144–7. [Polyarush AA. Origins and conditions of the formation of dialectical thinking. *Epokha nauki = Age of Science*. 2021;(26):144–7 (In Russ.)]
8. Поляруш АА. Диалектическое мышление как основа современного профессионального образования. *Эпоха науки*. 2020;(21):239–42. [Polyarush AA. Dialectical thinking as the basis of modern vocational education. *Epokha nauki = Age of Science*. 2020;(21):239–42 (In Russ.)]
9. Paletz SBF, Bogue K, Miron-Spektor E, Spencer-Rodgers J. Dialectical thinking and creativity from many perspectives: contradiction and tension. In: Spencer-Rodgers J, Peng K, eds. *The psychological and cultural foundations of East Asian cognition: contradiction, change, and holism*. Published to Oxford Scholarship Online; 2018. P. 267–308. <https://doi.org/10.1093/oso/9780199348541.003.0009>
10. Арсеньев А. Логика органических систем и психология: философские тезисы с психологическим комментарием. *Развитие личности*. 2013;(2):84–109. [Arseniev A. The logic of organic systems and

psychology: a psychological review of philosophy conference abstracts. *Razvitie lichnosti = Personal Development*. 2013;(2):84–109 (In Russ.)]

11. Basseches M. The development of dialectical thinking as an approach to integration. *Integral Review*. 2005;(1):47–63.

Вклад авторов. А.Е. Крашенинников – сбор, анализ и обобщение данных литературы, анализ правовой базы фармаконадзора, написание отдельных разделов рукописи, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Б.К. Романов – концепция исследования, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Р.С. Сафиуллин – критический пересмотр содержания рукописи, формулировка выводов, редактирование текста рукописи; Н.В. Шестаков – разработка опросного инструментария, проведение анкетирования, анализ и группировка эмпирических результатов анкетирования, статистическая и графическая обработка эмпирического материала с определением уровня статистической достоверности результатов, написание отдельных разделов рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Б.К. Романов является заместителем главного редактора, А.Е. Крашенинников – членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Anatoly E. Krasheninnikov—collection, analysis and consolidation of literature data, analysis of the legal framework for pharmacovigilance, writing of several sections of the manuscript, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Boris K. Romanov—elaboration of the study concept, approval of the final version of the manuscript for publication; Rustem S. Safiullin—critical revision of the manuscript content, formulation of conclusions, editing of the text of the manuscript; Nikita V. Shestakov—development of the questionnaire, conducting of the survey, analysis and grouping of the survey results, statistical processing, visualisation, and determination of statistical significance of the results, writing of several sections of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Boris K. Romanov is a Deputy Editor-in-Chief, and Anatoly E. Krasheninnikov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Романов Борис Константинович, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Сафиуллин Рустэм Сафиуллинович, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9538-3021>

Шестаков Никита Владиславович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1429-2764>

Статья поступила 11.06.2021

После доработки 31.05.2022

Принята к печати 30.08.2022

Anatoly E. Krasheninnikov, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>
pv.assistant@drugsafety.ru

Boris K. Romanov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5429-9528>
bkr@ya.ru

Rustem S. Safiullin, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9538-3021>

Nikita V. Shestakov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1429-2764>

Article was received 11 June 2021

Revised 31 May 2022

Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Обзорная статья | Review



Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора

К.С. Мильчаков

Научное медицинское агентство «Литобзор»,
Профсоюзная ул., д. 3, Москва, 117036, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Мильчаков Кирилл Сергеевич** info@lit-review.ru

РЕЗЮМЕ

Мониторинг информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов, в ходе которого осуществляется поиск данных о пользе и рисках их применения на пострегистрационном этапе, является одним из наиболее важных критических процессов фармаконадзора. Цель работы: систематизация инструментов и рекомендаций, необходимых для эффективного проведения мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов. В статье приведены результаты анализа нормативной базы и современного инструментария для проведения мониторинга научной литературы и информации сети Интернет в рамках осуществления рутинного фармаконадзора. Основными ресурсами, рекомендуемыми для мониторинга информации, являются открытые научные медицинские библиографические базы данных, научные журналы, сайты регуляторных органов, сайты международных организаций, осуществляющих мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов, социальные сети, интернет-ресурсы сообществ пациентов. Представлены рекомендации по количеству ресурсов для проведения качественного мониторинга, по формированию и пересмотру поисковой стратегии, основанные на данных из актуальной нормативно-правовой документации и опыте международных надлежащих практик фармаконадзора. Рассмотрены современные технологические решения в сфере мониторинга информации, обоснована целесообразность использования держателями регистрационных удостоверений новых достижений в таких сферах, как Data Science, обработка естественного языка (natural language processing, NLP) для сбора и анализа данных о безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Регулярное обновление стратегии поиска информации, актуализация информационных каналов, использование программных продуктов для автоматического сбора и анализа данных из различных источников, а также создание системы непрерывного обучения для специалистов по фармаконадзору позволит качественно осуществлять мониторинг информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармаконадзор; мониторинг литературы; мониторинг информации; надлежащая практика фармаконадзора; нежелательные реакции; лекарственное средство; безопасность

Для цитирования: Мильчаков К.С. Рекомендации по мониторингу информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов в Российской Федерации в контексте фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):218–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Recommendations on Informational Monitoring of the Safety and Efficacy of Medicinal Products in the Russian Federation as Part of Pharmacovigilance

K.S. Milchakov

LitReview Agency,
3 Profsoyuznaya St., Moscow 117036, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Kirill S. Milchakov** info@lit-review.ru

ABSTRACT

Monitoring of information on the safety and efficacy of medicinal products that involves searching for data on benefits and risks of the post-approval use of medicinal products is one of the most important pharmacovigilance processes. The aim of the study was to summarise instruments and recommendations for effective monitoring of information on the safety and efficacy of medicinal products. The article presents the results of the analysis of the regulatory framework and modern tools for scientific literature and Internet information monitoring as part of routine pharmacovigilance. The main resources recommended for information monitoring are open-source scientific and medical bibliographic databases; scientific journals; websites of regulatory authorities and international organisations that monitor the efficacy and safety of medicines; social networks; and online patient communities. Drawing upon current regulatory documents and international good pharmacovigilance practices, the article presents recommendations on the number of resources needed for conducting qualitative monitoring and on the formulation and revision of a search strategy. It describes modern technological solutions in the field of information monitoring, substantiating the suitability of new achievements in such areas as Data Science and natural language processing (NLP) for marketing authorisation holders to collect and analyse data on the safety and efficacy of medicinal products. Regular updates of the search strategy and information channels, the use of software products for the automatic collection and analysis of data from various sources, and the creation of a continuous training system for pharmacovigilance specialists will allow for high-quality monitoring of information on the safety and efficacy of medicines.

Key words: pharmacovigilance; literature monitoring; information monitoring; good pharmacovigilance practice; adverse drug reactions; medicines; safety

For citation: Milchakov K.S. Recommendations on informational monitoring of the safety and efficacy of medicinal products in the Russian Federation as part of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):218–229. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-218-229>

Введение

Мониторинг информации – второй по важности процесс по получению данных для системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (ДРУ) после сбора сообщений о нежелательных явлениях (НЯ), поступающих непосредственно ДРУ. В ряде случаев, например, если портфель лекарственных средств ДРУ включает воспроизведенные, растительные и/или гомеопатические препараты, мониторинг литературы оказывается единственным способом получения информации: основные сведения об эффективности и безопасности таких препаратов в рамках системы спонтанного репортирования уже были собраны за годы обращения, а в научной печати биологически активные соединения,

входящие в их состав, продолжают упоминаться. Однако ввиду отсутствия отраслевых стандартов в сфере мониторинга информации, а также недостаточной осведомленности специалистов по фармаконадзору о нормативной базе в этой области, доступных инструментах и ресурсах для формирования стратегии поиска информации о безопасности лекарственных препаратов на надлежащем уровне [1], такой важный критический процесс фармаконадзора, как мониторинг информационных источников, осуществляется ДРУ не в полном объеме.

Цель работы – систематизация инструментов и рекомендаций, необходимых для эффективного проведения мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

Нормативное регулирование осуществления мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов в контексте функционирования системы фармаконадзора в Российской Федерации

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, специалистов в области ветеринарии, пациентов или владельцев животных и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Основные требования к осуществлению мониторинга информации о результатах применения лекарственных препаратов регламентированы Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее – Решение Совета ЕАЭС № 87, Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС).

Сбор сведений о безопасности лекарственных средств интегрирован в общую систему контроля качества на предприятии и является неотъемлемой частью структуры критических процессов фармаконадзора [2], невыполнение которых может привести к отзыву лекарственного препарата с рынка обращения (Решение Совета ЕАЭС № 87, п. 4.2.7.2, п.п. «ж»).

Наиболее полное из имеющихся законодательных разъяснений сути и целей мониторинга информации содержится в разделе 7 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС «Организация работы с информацией о нежелательных реакциях на лекарственные препараты» в пунктах 7.1.1.1.2–7.1.1.1.4. Там можно найти важные аспекты мониторинга как процесса и уточнения по поиску информации в медицинской литературе:

1) периодичность проведения мониторинга: 1 раз в неделю по всему портфелю лекарственных препаратов предприятия;

2) характеристики поиска:

- поиск в научной медицинской печати, в том числе в библиографических базах данных

(указаны два ресурса: база данных MEDLINE (веб-интерфейс Pubmed®) и продукт компании Elsevier – база данных Embase®);

- обязательное включение в стратегию поиска местных научных изданий на локальных языках (в случае Российской Федерации – на русском языке);
- стратегия поиска должна включать также поиск на английском языке (в частности, указанные выше базы данных содержат англоязычные библиографические источники).

Предусматривается возможность проведения мониторинга информации не только в научной медицинской литературе, в том числе в периодических научных изданиях, но и данных в сети Интернет, где могут содержаться отзывы, комментарии, записи специалистов здравоохранения и потребителей лекарственных препаратов о последствиях их применения. В случае обнаружения подобных записей проводят их валидацию, и полученная информация далее расценивается как спонтанное сообщение.

Правила надлежащей практики фармаконадзора регламентируют поиск информации о безопасности лекарственных препаратов в таких источниках, как «...веб-сайты, веб-страницы, блоги, видеоблоги, социальные сети, интернет-форумы, видеочаты, порталы по теме здравоохранения, находящиеся под их [ДРУ] управлением или ответственностью, на наличие потенциальных сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях».

Особое внимание при проведении мониторинга источников информации следует уделять сайтам регуляторных органов (пункт 2.17.1 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС), на которых размещены сведения о профиле безопасности и изменению отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов.

Таким образом, основными источниками информации о нежелательных реакциях (НР) при применении лекарственных средств, в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, являются медицинская литература, библиографические базы данных, сайты сети Интернет, социальные сети (в том числе форумы сообществ пациентов), а также сайты уполномоченных органов (в Российской Федерации – сайты Министерства здравоохранения, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)) и национальные регуляторные агентства других стран (для государств – членов ЕАЭС). Необходимо

отметить, что социальные сети позволяют наиболее полно охватить аудиторию конечных пользователей средств медицинского применения, что делает мониторинг этого канала информации перспективным для задач рутинного фармаконадзора.

Международный опыт мониторинга безопасности и эффективности лекарственных препаратов

Правила надлежащей практики фармаконадзора, ратифицированные на уровне ЕАЭС, являются результатом международного сотрудничества в рамках деятельности Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Это сотрудничество активно поддерживается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом по фармаконадзору (International Society of Pharmacovigilance, ISOP) [3]. Для всех стран, присоединившихся к ICH (среди государств – членов ЕАЭС это Россия, Армения, Казахстан), этот документ является обязательным. Основателями и государствами – членами ICH также являются Европейский союз в лице Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), США – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Япония – Министерство здравоохранения, труда и благосостояния (Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW).

Однако в рамках отдельных юрисдикций существуют разночтения в трактовке каналов мониторинга. Так, ключевой термин «литература» интерпретируется по-разному. В документах FDA принято использование термина «научная литература» (scientific literature), в EMA – «научная и медицинская литература» (scientific and medical literature), а в глобальных документах ICH – «мировая литература» (worldwide literature) [4].

Обычно мониторинг источников информации о безопасности лекарственных препаратов выполняет ДРУ. Исключением является централизованная система MLM (Medical Literature Monitoring), функционирующая при поддержке EMA¹. Мониторинг информации

о наиболее значимых молекулах лекарственных средств из разных фармакотерапевтических групп (на момент подготовки статьи – около 400 молекул) осуществляется MLM главным образом по базам данных Embase и EBSCO. Такая централизация позволяет улучшить качество сбора информации, минимизировать ее дублирование и, соответственно, снизить вероятность повторной интерпретации одних и тех же данных.

Основные задачи мониторинга информации при осуществлении фармаконадзора

Еженедельный анализ информации о безопасности лекарственных препаратов (научная литература, регуляторные решения, сведения, полученные из социальных сетей и сообществ пациентов) создает надежный механизм обратной связи, который позволяет динамически отслеживать непрерывное изменение соотношения «польза–риск» лекарственных препаратов [3]. Основные задачи мониторинга информации о безопасности лекарственного препарата – обнаружение спонтанных сообщений о НЯ и НР и данных по эффективности и безопасности лекарственных средств.

Выявление НР базируется на важном процессе – валидации. Валидация спонтанных сообщений проводится на основании четырех критериев (Решение Совета ЕАЭС № 87, п. 7.1.2):

- 1) наличие данных для однозначной идентификации субъекта заполнения (лицо, перенесшее НЯ или НР);
- 2) наличие данных для однозначной идентификации объекта заполнения (лицо, которое непосредственно оставило сообщение на электронной площадке). В случае получения информации из социальных сетей, форумов и т. п. или при самостоятельном заполнении пациентом извещения о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата субъектом и объектом может быть одно и то же лицо;
- 3) уточнение и описание состояния, подпадающего под определение НЯ или НР;
- 4) наименование препарата.

Руководствуясь этими критериями, можно сделать ряд важных выводов:

- при надлежащей полноте данных сообщение из так называемых «других источников информации» (Правила надлежащей практики

¹ Medical literature monitoring. EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medical-literature-monitoring>

фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.1.1.3) можно считать валидированным;

- при отсутствии указания конкретного производителя или торгового наименования препарата сообщение, которое обладает полнотой данных по всем 4 критериям, должно быть учтено при мониторинге литературы всеми ДРУ, если они осуществляют выпуск препарата на основе того же действующего вещества (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.1.1.4). При наличии торгового наименования или производителя сообщение должно быть учтено только ДРУ этого препарата.

После валидации сообщения о НР необходимо классифицировать содержащуюся в нем информацию по наличию/отсутствию у пациента жизнеугрожающего состояния (серьезная/несерьезная НР), характеру и степени соответствия информации в инструкции по медицинскому применению препарата (предвиденная/непредвиденная НР), наличию/отсутствию потенциальной взаимосвязи явления и применения лекарственного препарата. Информация о серьезных НР должна быть передана в Росздравнадзор в течение 15 календарных дней с даты обнаружения НР (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 7.1.7.3).

Еще одна важная задача мониторинга информации – формирование сигналов по безопасности лекарственных средств. Под понятием «новый идентифицированный сигнал» понимается «сигнал, впервые идентифицированный в течение отчетного периода периодического обновляемого отчета по безопасности, с указаниями дальнейших действий для его оценки». Для формирования сигнала необходимо наличие как минимум двух сообщений из независимых источников. В зависимости от тяжести и характера НР, на основе которой сформирован сигнал, он либо фиксируется в базе данных НР предприятия с последующим включением в плановую отчетность по безопасности, либо в срочном порядке репортируется в уполномоченный орган (Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, п. 2.8.3).

Мониторинг информации в надлежащей практике фармаконадзора

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС мониторинг информации о безопасности лекарственного препарата должен базироваться на следующих принципах:

- наличие зафиксированной поисковой стратегии;
- периодичность исполнения;
- фиксация результатов поиска и их документирование;
- медицинская оценка обнаруженных данных в установленном порядке;
- регулярный пересмотр поисковой стратегии.

Отметим, что наиболее распространенной проблемой для ДРУ является формирование основной поисковой стратегии. Наличие поисковой стратегии, детально изложенной в соответствующем документе в структуре системы контроля качества ДРУ, определяет успешность проведения мониторинга, позволяет контролировать, масштабировать и изменять весь процесс [5]. Стратегия поиска является базовым инструментом для так называемого «систематического обзора» информации, позволяющего получать валидные, воспроизводимые результаты и делать процесс мониторинга отчуждаемым [6]. Стратегия поиска должна включать:

- фиксированный перечень объектов мониторинга;
- перечень информационных ресурсов для поиска;
- список поисковых предложений;
- сформулированные критерии для оценки релевантности информации.

Объектами мониторинга являются международное непатентованное название (МНН) лекарственного препарата, торговое наименование, название препарата на русском и английском языках. Минимальное количество объектов для мониторинга информации о воспроизведенном лекарственном препарате равно двум: МНН на русском и МНН на английском языках. При наличии у лекарственного препарата торговых наименований они также становятся объектами мониторинга и должны быть учтены на русском и английском языках (таким образом, суммарное количество объектов мониторинга становится равным четырем).

Поисковые запросы необходимо максимально адаптировать к тому виду, в котором объекты мониторинга могут быть упомянуты в научных публикациях и иных источниках информации, при этом длинные наименования и названия комбинаций лекарственных препаратов целесообразно по возможности сокращать до последовательности из двух или максимум трех слов. Поисковые запросы должны быть максимально общими в начале поиска и включать только

объекты мониторинга, что повышает чувствительность поиска [7].

Рекомендации по подбору ресурсов для формирования поисковой стратегии мониторинга информации

В условиях большого количества ресурсов, содержащих информацию по лекарственным препаратам, в том числе отзывов потребителей, специалистам по фармаконадзору бывает довольно сложно определить оптимальный набор источников информации для проведения мониторинга и их необходимое количество. Выбор ресурсов для поиска должен обеспечивать максимальный охват информации о применении лекарственного препарата. При подборе ресурсов следует отдавать предпочтение открытым данным (без ограничения доступа к полному тексту искомой информации) для повышения воспроизводимости результатов поиска и обмена информацией. Информационный поиск является библиографическим, то есть осуществляется по краткой библиографической записи, содержащей название, резюме или аннотацию и выходные данные источника информации. Количество ресурсов и источников для поиска информации зависит от:

- фармакотерапевтической группы препарата;
- порядка отпуска лекарственного препарата (рецептурный или безрецептурный);
- профиля безопасности лекарственного препарата и оценки соотношения «польза–риск»;
- срока обращения лекарственного препарата на территории Российской Федерации.

Таким образом, набор ресурсов, используемый при проведении мониторинга информации, должен включать не менее 3 открытых научных медицинских библиографических баз данных, позволяющих производить поиск по МНН лекарственного препарата (и по торговому наименованию при его наличии) на русском и английском языках, что является базовым условием проведения систематического поиска. Для более быстрой индексации данных целесообразно также отдельно выделить наиболее релевантные научные журналы (не менее 10) на русском языке. При выборе научных журналов следует ориентироваться на профиль издания, индекс цитирования РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), SJR (SCImago Journal Ranking) и др. (предпочтение следует отдавать российским

индексам), периодичность выхода новых выпусков, наличие аннотации статьи, возможность ознакомиться с аннотацией.

При формировании поисковой стратегии также следует обеспечить мониторинг ресурсов, рекомендуемых Решением Совета ЕАЭС № 87:

- сайтов Министерства здравоохранения Российской Федерации, Росздравнадзора, сайтов международных организаций, занимающихся мониторингом эффективности и безопасности лекарственных препаратов (в т. ч. ВОЗ);
- одной социальной сети, имеющей наибольший охват целевого сегмента населения – потребителей лекарственного препарата в Российской Федерации;
- двух сайтов, которые позволяют систематически отслеживать информацию об использовании лекарственных препаратов конечными потребителями продукта (сайты с отзывами, сайты компаний – производителей лекарственных препаратов, дистрибьюторов, сообществ пациентов).

Информация, полученная из социальных сетей, а также данные об использовании препаратов конечными потребителями должны быть использованы для выявления спонтанных сообщений, а также в качестве модификатора и/или дополнительного источника информации для валидации сообщений (сигналов), полученных из официальных источников.

Объекты мониторинга следует группировать по схожему соотношению «польза–риск» и адаптировать поисковую стратегию для этих групп таким образом, чтобы был обеспечен максимальный охват информации для каждого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов со схожим соотношением «польза–риск» может быть использована единая поисковая стратегия. Мониторинг необходимо осуществлять хотя бы по минимальному перечню информационных ресурсов, но качественно и систематически.

Каналы информации для мониторинга в рамках фармаконадзора

Перечень ресурсов для мониторинга информации о безопасности и эффективности лекарственных средств, составленный на основании требований нормативных документов и собственных рекомендаций автора, представлен в таблицах 1–5.

Таблица 1. Ресурсы сети Интернет для мониторинга информации в рамках рутинных процедур фармаконадзора (сайты регуляторных органов)**Table 1.** Internet resources for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes (websites of regulatory authorities)

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <i>Ministry of Health's website</i>	minzdrav.gov.ru	Сайт Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств <i>Food and Drug Administration's website</i>	fda.gov
		Сайт Европейского агентства по лекарственным средствам <i>European Medicines Agency's website</i>	ema.europa.eu/en
Сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) <i>Federal Service for Surveillance in Healthcare's website</i>	roszdravnadzor.gov.ru	Сайт Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения (база данных нежелательных реакций VigiBase) <i>World Health Organisation Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala Monitoring Centre's website (adverse drug reaction database, VigiBase)</i>	who-umc.org/vigibase/vigibase/

Таблица 2. Ресурсы сети Интернет для мониторинга информации в рамках проведения рутинных процедур фармаконадзора (научные библиографические базы данных)**Table 2.** Internet resources for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes (scientific bibliographic databases)

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Medline (интерфейс PubMed®) <i>Medline (PubMed® search interface)</i>	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov	eLIBRARY.RU	elibrary.ru
КиберЛенинка <i>CyberLeninka</i>	cyberleninka.ru	EBSCO	ebSCO.com
Google Scholar	scholar.google.com	Embase®	embase.com

Таблица 3. Социальные сети и форумы, позволяющие наиболее полно охватить аудиторию конечных пользователей лекарственных препаратов**Table 3.** Social networks and forums allowing for the fullest coverage of end users of medicinal products

Минимальный рекомендованный набор ресурсов <i>Minimum recommended set of resources</i>		Дополнительный рекомендованный набор ресурсов <i>Additional recommended set of resources</i>	
Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>	Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
ВКонтакте <i>Vkontakte</i>	vk.com	Одноклассники <i>Odnoklassniki</i>	ok.ru
Отзовик <i>Otzovik</i>	otzovik.com	Подробный перечень представлен в таблице 5 <i>A detailed list is provided in table 5</i>	
Irecommend.ru	irecommend.ru		

Таблица 4. Научные периодические издания для мониторинга информации в рамках рутинных процедур фармаконадзора**Table 4.** Scientific periodical publications for information monitoring as part of routine pharmacovigilance processes

Название ресурса <i>Resource name</i>	Адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Научные периодические издания, регулярно публикующие информацию о безопасности лекарственных препаратов <i>Scientific periodicals that regularly publish information on the safety of medicinal products</i>	
Безопасность и риск фармакотерапии <i>Safety and Risk of Pharmacotherapy</i>	risksafety.ru
Клиническая фармакология и терапия <i>Clinical Pharmacology and Therapy</i>	clinpharm-journal.ru
Терапевтический архив <i>Therapeutic Archive</i>	ter-arkhiv.ru
Исследования и практика в медицине <i>Research and Practical Medicine Journal</i>	rpmj.ru
Альманах клинической медицины <i>Almanac of Clinical Medicine</i>	almclinmed.ru
Медицинский Совет <i>Medical Council</i>	med-sovet.pro/jour
Качественная клиническая практика <i>Good Clinical Practice</i>	clinvest.ru/jour
Вестник современной клинической медицины <i>Bulletin of Modern Clinical Medicine</i>	vskmjournal.org/ru
Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств <i>Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation</i>	vedomostincesmp.ru/jour
Consilium Medicum	consilium.orscience.ru
Research Results in Pharmacology	rrpharmacology.pensoft.net
The BMJ	bmj.com
The Lancet	thelancet.com
Профильные медицинские журналы* (рекомендовано включать в перечень ресурсов, ориентируясь на фармакотерапевтическую группу лекарственного препарата) <i>Specialised medical journals* (recommended for inclusion into the list of resources according to the pharmacotherapeutic group of the medicinal product of interest)</i>	
Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии <i>Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology</i>	gastro-j.ru/jour/index
Артериальная гипертензия <i>Arterial Hypertension</i>	htn.almazovcentre.ru/jour/index
Российский кардиологический журнал <i>Russian Journal of Cardiology</i>	russjcardiol.elpub.ru
Рациональная фармакотерапия в кардиологии <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i>	gnicpm.ru/speczialistam/journals/racziionalnaya-farmakoterapiya-v-kardiologii.html

*Журналы с импакт-фактором по Российскому индексу цитирования $\geq 0,2$, включенные в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

*Journals having an impact factor in the Russian Science Citation Index ≥ 0.2 and included into the List of peer-reviewed scientific journals for the publication of key research results by aspiring Candidates of Sciences and Doctors of Sciences required for completing the degree.

В таблице 5 представлены ресурсы сообществ пользователей и пациентов, в которых может размещаться информация о случаях развития НР при применении лекарственных препаратов, рекомендуемые автором статьи в качестве дополнительных источников для мониторинга информации в рамках осуществления критических процессов в фармаконадзоре.

Таблица 5. Примеры ресурсов сети Интернет, содержащих информацию о случаях развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов

Table 5. Examples of Internet resources containing information on adverse drug reaction cases

Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Неспециализированные форумы с большой аудиторией <i>General forums with large audiences</i>	
Форум Woman.ru <i>Woman.ru forum</i>	woman.ru/forum/
Пациентские форумы (все нозологии) <i>Patient forums (all medical conditions)</i>	
Национальный медицинский форум <i>National Medical Forum</i>	doctorsforum.ru/
Недуг.ру <i>Nedug.ru</i>	forum.nedug.ru/forum.php
Дискуссионный клуб Русского Медицинского Сервера <i>Discussion club of the Russian Medical Server</i>	forums.rusmedserv.com/
Женский форум <i>Woman's forum</i>	lady-society.ru/forum/zdorove
Примеры пациентских и медицинских форумов по нозологиям <i>Examples of patient and medical forums for specific conditions</i>	
Гепатит В / Hepatitis B	
Гепатит форум <i>Hepatitis Forum</i>	hv-info.ru/gepatit-forum/
Гепатит.ру <i>Hepatit.ru</i>	gepatit.ru/forum/
Гепатиту Нет <i>Hepatitu Net (No to Hepatitis)</i>	gepatitu.net/forum/
ВИЧ / HIV	
HIV [+]	forum.hiv.plus/
Современный форум о ВИЧ <i>Modern Forum on HIV</i>	forum.u-hiv.ru/forum/11
Форумы ВИЧ+ Знакомства и общение <i>HIV+ Dating and Communication Forums</i>	mirplus.info/?p=forum
Форум для людей, живущих с ВИЧ/СПИД. Общение и знакомства для ВИЧ+. Новости медицины, статьи, лечение ВИЧ <i>Forum for People Living with HIV/AIDS. Communication and Dating for the HIV+. Medical News, Articles, HIV Treatment</i>	hivlife.info/forum.php
Онкология / Oncology	
ОНКОЛОГИЯ – общение <i>ONCOLOGY – communication</i>	vk.com/onko_blog
Рак победим. Пациентский раздел <i>We Will Defeat Cancer, the section for patients</i>	rakpobedim.ru/forum/

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Название ресурса <i>Resource name</i>	Электронный адрес в сети Интернет <i>Website</i>
Эректильная дисфункция / <i>Erectile dysfunction</i>	
Лечение простатита и повышение потенции. Форум о мужском здоровье <i>Treatment of Prostatitis and Enhancement of Sexual Potency. Men's Health Forum</i>	hron-prostatit.ru/forum/
Интимная хирургия <i>Intimate Surgery</i>	uro-forum.ru
Мужской форум: лечение импотенции, применение и отзывы о дженериках виагры, сиалиса, левитры <i>Men's Forum: Impotence Treatment, Application and Reviews of Generic Viagra, Cialis, Levitra</i>	ro-ru.ru/
Бронхолегочные заболевания / <i>Bronchopulmonary diseases</i>	
Победим туберкулез вместе – лечение, симптомы <i>Let's Defeat Tuberculosis Together: Treatment, Symptoms</i>	vk.com/tubtub
Туберкулез: поддержка и ответы <i>Tuberculosis: Support and Answers</i>	vk.com/hopetb
Неврология / <i>Neurology</i>	
Психиатрия: форум – все, что имеет отношение к психиатрии <i>Psychiatry: a Forum on Everything Related to Psychiatry</i>	neuroleptic.ru/
Душевное равновесие <i>Mental Balance</i>	psy-ru.org/viewforum.php?f=3
Шиза.нет: шизофрения форум – лечение общением <i>Schiza.net: a Schizophrenia Forum for Treatment via Communication</i>	schiza.net/
Форум «Шизофрения и Я». Общение страдающих душевными расстройствами, их врачей, близких и всех заинтересованных. Взаимопомощь и творчество <i>Schizophrenia and Me, a forum for communication of people suffering from mental disorders, their doctors, relatives, and all interested people; mutual assistance; and creativity</i>	schizonet.ru/forum/
Офтальмология / <i>Ophthalmology</i>	
Все о глазах. Офтальмологический форум <i>All about the Eyes. Ophthalmology Forum</i>	forum.vseoglazah.ru/
Дерматология / <i>Dermatology</i>	
Герпес – истории – лечение – отзывы пациентов! <i>Herpes – Stories – Treatment – Patient Reviews!</i>	vk.com/club94174838
Панкреатит / <i>Pancreatitis</i>	
Панкреатит инфо <i>Pancreatitis Info</i>	pankreatitu.info/forum/
Болезнь Бехтерева / <i>Bekhterev's disease</i>	
Форум о болезни Бехтерева <i>Forum about Bekhterev's Disease</i>	artritu.net.ru/forum/
Сахарный диабет / <i>Diabetes mellitus</i>	
Диабет форум <i>Diabetes Forum</i>	diabet-forum.ru/

Автоматические алгоритмы сбора и анализа информации для мониторинга безопасности и эффективности лекарственных препаратов

Осуществление мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов для компаний, имеющих большой портфель препаратов, является трудозатратным. С развитием компьютерных технологий стала возможной автоматизация многих типовых процессов по классификации и анализу текстов [8]. Например, такой времязатратный процесс, как тегирование и выделение ключевых слов в содержании статей для их индексации в библиографической базе данных MEDLINE (ежедневно – до 7000 статей) до недавнего времени производился специалистами Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, NCBI) исключительно вручную. Именно поэтому индексация статьи и присвоение ей медицинских предметных рубрик в соответствии со словарем Medical Subject Headings (MeSH), используемым в MEDLINE, занимала от 3 до 6 месяцев [9].

В настоящее время различные научные коллективы в сфере Data Science (наука о данных) реализуют пилотные проекты по распознаванию текстовых тематик и передаче информации автоматическим алгоритмам. Результаты показывают высокую точность работы моделей по оценке контекста, в котором упоминается название препарата, автоматического присвоения тегов и выделения ключевых слов на основе подходов прикладной математики к обработке естественного языка (natural language processing, NLP). Использование NLP позволяет выполнять автоматическое распознавание контекста упоминания объекта мониторинга и классифицировать текст на основании определенных заранее рубрик [8]. В контексте фармаконадзора такими рубриками могут быть «эффективность», «снижение безопасности», «жизнеугрожающее состояние» и др.

Развитие и совершенствование искусственного интеллекта является перспективным направлением для дальнейшего развития системы фармаконадзора, в частности, для ана-

лиза больших данных и быстрого реагирования при возникновении реальных проблем безопасности [10]. Поэтому в фармацевтических компаниях целесообразно формировать мультидисциплинарные команды для непрерывного совершенствования информационных технологий для фармаконадзора, а в уже существующих коллективах – внедрять новые автоматизированные подходы к мониторингу информации и создавать систему непрерывного обучения для специалистов по фармаконадзору.

Заключение

Мониторинг информации о пострегистрационном опыте применения лекарственных препаратов на основании скрининга научной литературы и ресурсов сети Интернет – важный источник данных для фармаконадзора. Ключевыми моментами мониторинга являются формирование основной поисковой стратегии (перечней объектов мониторинга, источников данных, поисковых запросов) и протоколирование результатов еженедельных циклов. При этом следует учитывать потребность в кадровых ресурсах, необходимых для осуществления мониторинга хотя бы по минимальному набору источников, но качественно и систематически. Следует регулярно пересматривать и обновлять стратегию поиска, а также производить ревизию информационных каналов, что позволит обеспечить наиболее полное покрытие «информационного следа» применения лекарственного препарата.

Одним из путей оптимизации мониторинга информации о безопасности лекарственных препаратов, в первую очередь для компаний, имеющих большой портфель препаратов, может стать использование программных продуктов, основанных на автоматическом сборе и анализе данных из различных источников: библиографических баз данных, научных журналов, сайтов регуляторных органов, социальных сетей. Для качественного выполнения ДРУ подобных задач оптимальным является создание мультидисциплинарной команды, объединяющей специалистов как в области фармаконадзора, так и в области разработки и внедрения программных решений с использованием NLP и Data Science в целом.

Литература / References

1. Голоенко НГ, Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ, Проценко МВ, Карапетян ДГ. Результаты социологического исследования по изучению информационной потребности специалистов системы мониторинга безопасности лекарственных препаратов в формировании мастер-файла системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):84–9. [Goloenko NG, Yagudina RI, Kulikov AY, Serpik VG, Protsenko MV, Karapetyan DG. Results of a sociological survey on the needs of drug safety monitoring specialists for information on the creation of the pharmacovigilance system master file. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):84–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-84-89>
2. Beninger P. Pharmacovigilance: an overview. *Clin Ther*. 2018;40(12):1991–2004. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.07.012>
3. 18th ISoP Annual Meeting “Pharmacovigilance without borders”. Geneva, Switzerland, 11–14 November, 2018. *Drug Saf*. 2018;41(11):1103–273. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0719-2>
4. Sardella M, Belcher G, Lungu C, Ignoni T, Camisa M, Stenver DI, et al. Monitoring the manufacturing and quality of medicines: a fundamental task of pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:20420986211038436. <https://doi.org/10.1177/20420986211038436>
5. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med*. 2003;96(3):118–21. <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.3.118>
6. Agoritsas T, Merglen A, Courvoisier DS, Combesure C, Garin N, Perrier A, Perneger TV. Sensitivity and predictive value of 15 PubMed search strategies to answer clinical questions rated against full systematic reviews. *J Med Internet Res*. 2012;14(3):e85. <https://doi.org/10.2196/jmir.2021>
7. Koutsomitropoulos DA, Andriopoulos AD. Automated MeSH indexing of biomedical literature using contextualized word representations. In: Maglogiannis I, Iliadis L, Pimenidis E, eds. *AIAI 2020: Artificial Intelligence Applications and Innovations*. IFIP Advances in Information and Communication Technology book series; Vol. 583. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49161-1_29
8. Luo Y, Thompson WK, Herr TM, Zeng Z, Berendsen MA, Jonnalagadda SR, et al. Natural language processing for EHR-based pharmacovigilance: a structured review. *Drug Saf*. 2017;40(11):1075–89. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0558-6>
9. Mao Y, Lu Z. MeSH now: automatic MeSH indexing at PubMed scale via learning to rank. *J Biomed Semant*. 2017;8(15):15. <https://doi.org/10.1186/s13326-017-0123-3>
10. Jagannatha A, Liu F, Liu W, Yu H. Overview of the first natural language processing challenge for extracting medication, indication, and adverse drug events from Electronic Health Record Notes (MADE 1.0). *Drug Saf*. 2019;42(1):99–111. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0762-z>

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор является правообладателем и разработчиком программного обеспечения для автоматизации литературного мониторинга LitVisor®, однако этот факт не влияет на позицию автора и интерпретацию описываемых фактов и положений в настоящей статье.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The author is the copyright holder and developer of the literature monitoring automation software LitVisor®; however, this fact has no impact on his view and interpretation of the facts and provisions discussed in this article.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Мильчаков Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук, доцент.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-2539>
info@lit-review.ru

Kirill S. Milchakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-2539>
info@lit-review.ru

Статья поступила 24.01.2022
После доработки 07.06.2022
Принята к печати 30.08.2022

Article was received 24 January 2022
Revised 7 June 2022
Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-230-239>

Оригинальная статья | Original article



Новые технологии в электронных системах по фармаконадзору для держателей регистрационных удостоверений

О.А. Логиновская^{1,2}, В.П. Колбатов^{2,✉}, Р.В. Сухов², М.С. Рязкина², А.С. Колбин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Компания Flex Databases LLC, ул. Всеволода Вишневецкого, 12а, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Колбатов Владимир Павлович vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

РЕЗЮМЕ

В связи с появлением новых путей получения информации о безопасности лекарственных средств актуальным становится внедрение современных информационных технологий для обработки больших массивов данных в фармаконадзоре.

Цель работы: систематизация данных о применении информационных технологий для автоматизации процессов фармаконадзора, а также выявление проблем и ограничений, возникающих при внедрении этих технологий.

Материалы и методы: проведен анализ литературы и практического опыта компании Flex Databases по разработке электронной системы для работы с информацией по фармаконадзору, предназначенной для держателей регистрационных удостоверений.

Результаты: на примере электронной системы по фармаконадзору компании Flex Databases продемонстрировано, что для обработки данных целесообразно использовать базовую, роботизированную и когнитивную автоматизацию, а также методы искусственного интеллекта. Показано, что технологии автоматизации применяются для стандартизации ввода информации, обработки и анализа данных, формирования отчетов, метрик, их своевременной подачи в регуляторные органы, управления рисками и сигналами, а также для помощи специалистам в принятии решений. Широкий спектр технологий искусственного интеллекта (машинное обучение, нейронные сети, автоматическая обработка естественного языка) используют для сбора сообщений, в том числе путем анализа данных реальной клинической практики, для подготовки сводной отчетности, управления рисками и сигналами. При этом необходимость личного участия специалистов сохранена только на отдельных этапах, в частности для обработки данных об исключительных случаях и экспертного анализа результатов.

Выводы: технологии автоматизации и искусственного интеллекта востребованы на всех этапах сбора и анализа информации – от получения сообщения до предоставления отчетности в регуляторные органы и выявления сигналов по безопасности лекарственных препаратов. Использование этих технологий в электронных системах по фармаконадзору способствует увеличению объема обработанных данных, в том числе за счет включения в поисковый процесс данных реальной клинической практики. Снижение вовлеченности человека в рутинные процессы сбора, ввода, сверки и анализа информации уменьшает вероятность ошибок и способствует повышению качества и точности получаемых результатов.

Ключевые слова: информационные технологии; фармаконадзор; нежелательные явления; искусственный интеллект; роботизированная автоматизация процессов; когнитивная автоматизация; Flex Databases; валидация; защита персональных данных

Для цитирования: Loginovskaya O.A., Kolbatov V.P., Sukhov R.V., Ryavkina M.S., Kolbin A.S. Новые технологии в электронных системах по фармаконадзору для держателей регистрационных удостоверений. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):230–239. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-230-239>

New Technologies in Electronic Pharmacovigilance Systems for Marketing Authorisation Holders

O.A. Loginovskaya^{1,2}, V.P. Kolbatov^{2,✉}, R.V. Sukhov², M.S. Ryavkina², A.S. Kolbin¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022 Russian Federation

² Flex Databases LLC,
12A Vsevolod Vishnevsky St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

✉ Corresponding author: Vladimir P. Kolbatov vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

ABSTRACT

Emergent ways to obtain information on the safety of medicinal products give relevance to the implementation of new information technologies into big data analysis in pharmacovigilance.

The aim of the study was to systematise data on the use of information technologies for pharmacovigilance process automation and identify problems and limitations that may arise when introducing the technologies.

Materials and Methods: the authors analysed literature on the subject matter and the practical experience of Flex Databases with the development of the electronic system for pharmacovigilance data processing designed for marketing authorisation holders.

Results: using the electronic pharmacovigilance system by Flex Databases as an example, the authors demonstrated the feasibility of basic, robotic, and cognitive automation and artificial intelligence technologies for data processing. Automation technologies allow the users to streamline information entry, process and analyse data, create reports and metrics, timely submit the reports and metrics to regulatory authorities, and manage risks and safety signals; they also help specialists in decision making. Artificial intelligence technologies (a wide range of technologies including machine learning, neural networks, and automatic natural language processing) are used to collect safety reports, amongst other things, through real-world clinical data analysis; prepare summary reports; and manage risks and safety signals. Moreover, human involvement is necessary only at certain stages, particularly to process the data on exceptional cases and to analyse the results in an expert capacity.

Conclusions: there is demand for process automation and artificial intelligence technologies at all stages of collection and analysis of pharmacovigilance information, from receiving a safety report to submitting it to regulatory authorities and identifying a safety signal. The deployment of the technologies within pharmacovigilance systems helps to increase the amount of data processed, among other things as a result of the inclusion of real-world clinical data into the search process. As the technologies reduce the degree of human involvement into routine processes of data collection, entry, verification, and analysis, the likelihood of errors reduces as well, whereas the quality and accuracy of the obtained results improve.

Key words: information technology; pharmacovigilance; artificial intelligence; robotic process automation; cognitive automation; Flex Databases; validation; personal data protection

For citation: Loginovskaya O.A., Kolbatov V.P., Sukhov R.V., Ryavkina M.S., Kolbin A.S. New technologies in electronic pharmacovigilance systems for marketing authorisation holders. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):230–239. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-230-239>

Введение

Применение существующих электронных систем, используемых для фармаконадзора, не исключает необходимости сбора, ввода, сверки и анализа данных вручную¹, что неизбежно влечет за собой появление ошибок. Если ранее основными источниками для поиска данных по безопасности лекарственных средств являлись официальные сайты регуляторных органов, специализированные информационные ресурсы фармаконадзора (базы данных нежелательных реакций), отчеты регистрационных и пострегистрационных клинических исследований, данные научной литературы [1], то сейчас с развитием электронных и мобильных технологий большое значение приобретает получение дополнительных сведений по безопасности путем использования данных реальной клинической практики (Real-World Data, RWD) [2]. Такие данные могут быть собраны в результате анализа электронных медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных или в стационарных условиях, а также из социальных сетей, мессенджеров, с помощью приложений для мобильных устройств и др. Это приводит к образованию больших массивов данных, осуществлять обработку которых возможно только с использованием современных информационных технологий.

Цель работы — систематизация данных о применении информационных технологий для автоматизации процессов фармаконадзора, а также выявление проблем и ограничений, возникающих при внедрении этих технологий.

Материалы и методы

Проведен обзор англоязычных публикаций, доступных в открытых источниках в сети Интернет, а также в библиографических базах wiley.com и springer.com на момент подготовки статьи по следующим темам: современные технологии в фармаконадзоре, искусственный интеллект в фармаконадзоре, уровни автоматизации бизнес-процессов, предиктивное выявление

сигналов по безопасности. Отечественные источники были обнаружены только по смежным тематикам и не включены в обзор. Объем проанализированных источников представлен в списке литературы.

Проанализирован практический опыт компании Flex Databases по разработке электронной системы по фармаконадзору и ее применению держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) и регуляторными органами. Данная система представляет собой уникальное программное обеспечение (ПО), разработанное с помощью языков программирования C#, SQL и технологий ASP.NET, DevExpress. ПО создано для использования ДРУ с целью сбора, анализа, обработки и передачи регуляторным органам информации по фармаконадзору. Разработка ПО осуществлялась согласно стандартной операционной процедуре (СОП) компании Flex Databases в соответствии со следующими нормативными документами: Правила надлежащей практики по фармаконадзору Евразийского экономического союза², Правила надлежащей практики фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам³, ICH E2B (R3)⁴, ICH E2A⁵, ICH E2F⁶.

Результаты и обсуждение

Уровни автоматизации рабочих процессов в электронной системе по фармаконадзору

Существует несколько уровней автоматизации процессов, на каждом из которых происходит снижение количества задействованных кадровых ресурсов⁷.

Базовая автоматизация рабочих процессов.

Включает в себя сбор данных, автоматическое отслеживание и мониторинг выполнения задач. Базовая автоматизация в электронной системе по фармаконадзору может быть использована при разработке инструментов управления рабочим процессом контроля качества сообщений, мониторинга научной литературы, отслеживания срочных подач сообщений и календаря периодических подач. Внедрение базовой

¹ Software used in Pharmacovigilance. ClinSkill; 2019. <https://www.clinskill.com/software-used-in-pharmacovigilance/>

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

³ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) annex I—definitions (EMA/876333/2011 Rev 4). EMA; 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

⁴ ICH E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR) Specification and Related Files. <https://ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>

⁵ ICH E2A Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. EMA; 1995. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>

⁶ ICH E2F Development safety update report. EMA; 2011. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2f-development-safety-update-report>

⁷ The future of pharmacovigilance. Leveraging technology to transform the safety continuum. Laboratory Corporation of America Holdings; 2019. <https://www.covance.com/content/dam/covance/assetLibrary/whitepapers/Future-of-Pharmacovigilance-WPCMA013.pdf>

автоматизации позволяет повысить качество ввода информации, получать всю необходимую отчетность, производить подачу отчетов в регуляторные органы в срок, распределить зоны ответственности между участниками процесса, а также обеспечить сбор метрик.

Пример схемы автоматизированного рабочего процесса ввода случая и его дальнейшей оценки в электронной системе представлен на рисунке 1.

Роботизированная автоматизация процессов (Robotic Process Automation, RPA) использует специальное программное обеспечение (так называемых «ботов») для выполнения действий, обычно представляющих собой повторяющиеся процессы, без вмешательства оператора. Применение RPA в электронной системе по фармаконадзору позволяет уменьшить объем рутинного труда специалистов или полностью его исключить, обеспечивая автоматический ввод, обработку и анализ данных. В таблице 1 приведены примеры подобных технологий.

Производители систем по фармаконадзору уже сейчас анонсировали следующие возможности систем, использующих RPA [4]:

- автоматический ввод сообщений через веб- и мобильные приложения с возможностью

отправки результатов напрямую в систему по фармаконадзору;

- автоматизированное отслеживание случаев развития нежелательных явлений при применении лекарственных препаратов по данным научной литературы;
- инструменты отслеживания случаев возникновения нежелательных явлений, которые могут анализировать структурированные и неструктурированные данные в реальном времени, полученные из множества каналов, включая социальные сети и чат-боты;
- боты для ввода информации, которые могут вносить информацию из документов в форматах XML, PDF и др.

На рисунке 2 показан интерфейс инструмента, который может использоваться для автоматизированного создания краткого описания сообщения (case narrative) в электронной системе.

Примером применения ботов в электронной системе по фармаконадзору является автоматизация ввода сообщений. Так, фармацевтическая компания Sanofi с помощью специально разработанной платформы нового поколения с искусственным интеллектом автоматизировала ввод в систему информации о серьезных нежелательных явлениях, которую врачи

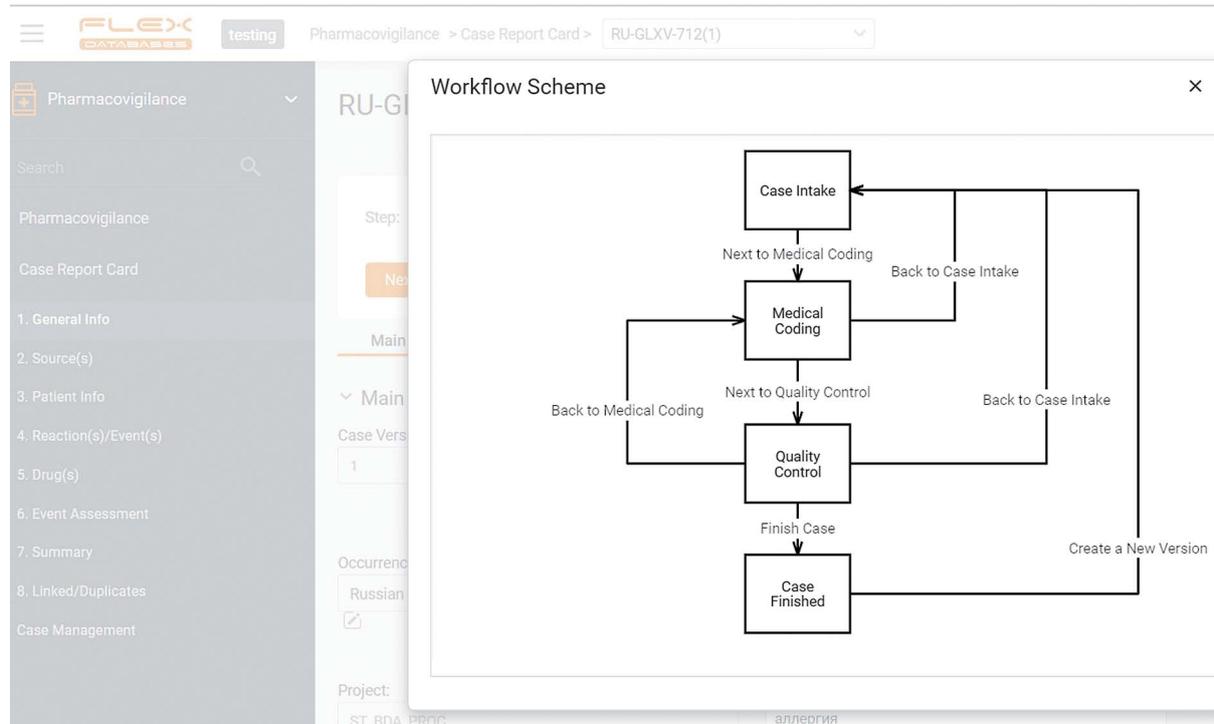


Рис. 1. Схема рабочего процесса на примере электронной системы Flex Databases

Fig. 1. A workflow scheme from the electronic system by Flex Databases

Таблица 1. Технологии роботизированной автоматизации процессов, используемые в системах по фармаконадзору [3]

Table 1. Robotic process automation technologies used in pharmacovigilance systems [3]

Технология <i>Technology</i>	Краткое описание технологии <i>Brief description of the technology</i>	Область применения в электронной системе по фармаконадзору <i>Applications in an electronic pharmacovigilance system</i>
Генерация естественного языка <i>Natural language generation</i>	Процесс, который автоматически преобразует структурированные данные в неструктурированное описание или текст. Формат этого описания должен быть предварительно задан (например, при помощи шаблона и/или других правил) <i>Natural language generation is a process that automatically converts structured data into an unstructured description or text. The format of the description has to be determined beforehand (for example, using a template and/or rules)</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, создание краткого резюме сообщения, периодическая отчетность, управление рисками, управление сигналами <i>Collection of individual case safety reports (ICSRs), production of case narratives, periodic reporting, risk management, signal management</i>
Боты <i>Bots</i>	Боты работают круглосуточно, без перерывов, с высокой скоростью и полностью следуют алгоритму процесса <i>Bots work day and night, ceaselessly, at high speed and follow the process algorithm in every detail</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, периодическая отчетность, управление сигналами, управление рисками <i>Collection of ICSRs, periodic reporting, signal management, risk management</i>
Чат-боты <i>Chatbots</i>	Боты, которые созданы для имитации человеческого общения, осуществляют коммуникацию при помощи аудио или текста <i>Chatbots designed to mimic human interaction communicate through audio or text</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, управление сигналами, управление рисками <i>Collection of ICSRs, signal management, risk management</i>
Автономное программное обеспечение <i>Autonomous software</i>	Программное обеспечение, которое выполняет действия с некоторой долей независимости, используя знание о целях или желаниях пользователя <i>Autonomous software performs actions with a certain degree of independence, using its knowledge of the user's goals or desires</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, периодическая отчетность, управление сигналами, управление рисками <i>Collection of ICSRs, periodic reporting, signal management, risk management</i>

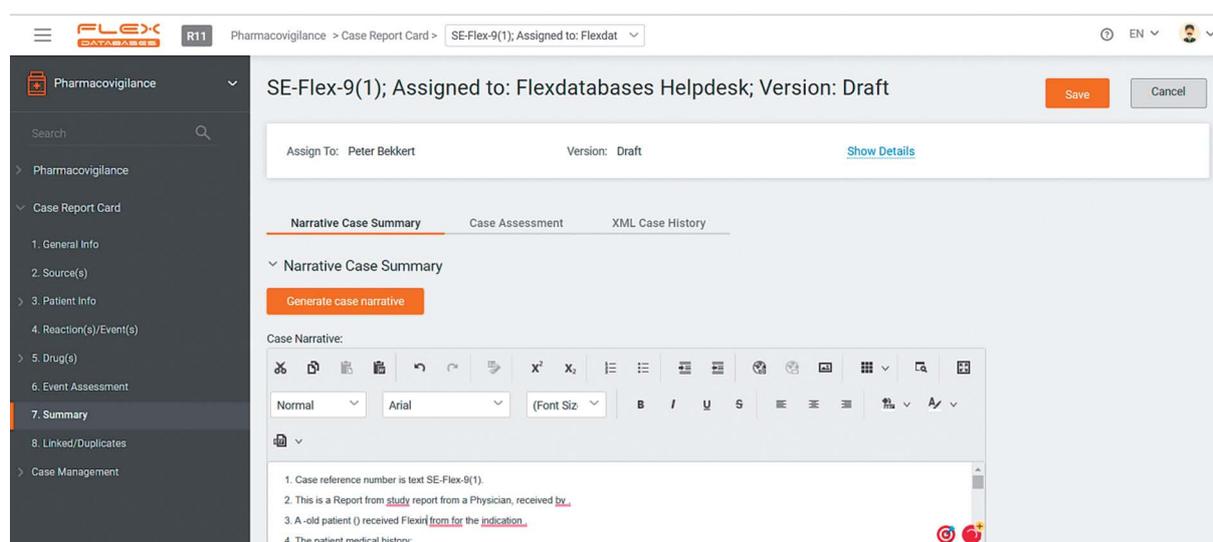


Рис. 2. Интерфейс инструмента для автоматизированного создания краткого описания сообщения на примере электронной системы Flex Databases

Fig. 2. The automated narrative generator interface from the electronic system by Flex Databases

передавали торговым представителям компании. Использование форм сообщений в боте позволило торговым представителям компании собирать данные о нежелательных явлениях непосредственно от практикующих врачей при помощи мобильного телефона. В результате улучшилось качество и эффективность обработки случаев в рамках фармаконадзора на этапе приема обращений⁸.

Когнитивная автоматизация (Cognitive Automation). Использует автоматическую обработку естественного языка (Natural Language Processing, NLP) для помощи специалистам в принятии решений, часто сочетается с RPA. Технологии когнитивной автоматизации перспективны для упрощения и стандартизации ввода сообщений в систему по фармаконадзору (табл. 2).

Производители систем по фармаконадзору, использующих технологии когнитивной автоматизации, анонсировали следующие возможности таких систем [4]:

- инструменты, использующие NLP, способны анализировать сложные источники, включая медицинские карты пациентов, посты в социальных сетях, публикации в периодической

печати и научной литературе, прочие неструктурированные данные;

- инструменты, использующие средства когнитивной автоматизации, позволяют извлекать информацию о нежелательном явлении и его оценивать.

Возможности использования искусственного интеллекта для автоматизации процессов фармаконадзора

Искусственный интеллект (Artificial Intelligence, AI) – это использование компьютерных систем для моделирования процессов человеческого интеллекта. Включает широкий спектр технологий, в том числе следование правилам, рассуждения (использование набора правил для достижения приблизительных или определенных выводов), машинное обучение и самокоррекцию.

Технологии AI применимы к нескольким областям фармаконадзора. Некоторые авторы выделяют до 51 точки применения AI при обработке сообщений [6], существует даже концепция их бесконтактной обработки [7]. Ценность этих технологий определяется возможностями

Таблица 2. Технологии когнитивной автоматизации, используемые в системах по фармаконадзору

Table 2. Cognitive automation technologies used in pharmacovigilance systems

Технология Technology	Краткое описание технологии Brief description of the technology	Область применения в электронной системе по фармаконадзору Applications in an electronic pharmacovigilance system
Оптическое распознавание символов <i>Optical character recognition</i>	Распознает символы на изображении. Может использоваться для распознавания текста в отсканированных документах, как в печатных, так и в рукописных <i>It recognises characters in an image and can be used for scanned documents, both printed and handwritten</i>	Сбор сообщений [3] <i>Collection of safety reports</i> [3]
Обработка естественного языка <i>Natural language processing</i>	Помогает компьютерам понимать человеческий язык. При помощи NLP можно извлекать текст из неструктурированных источников, интерпретировать его, определять стиль и эмоциональную окраску текста, а также выделять важные смысловые блоки <i>Natural language processing helps computers understand human language and makes it possible to extract text from unstructured sources, interpret it, determine its style and sentiment, and also highlight important semantic blocks</i>	Сбор сообщений, периодическая отчетность, управление сигналами, автоматическая оценка причинно-следственной связи [5] <i>Collection of safety reports, periodic reporting, signal management, automated causality assessment</i> [5]
Машинный перевод <i>Machine translation</i>	Применение компьютерных технологий для перевода текстов с одного языка на другой <i>Computer technologies are used to translate texts from one language into another</i>	Сбор сообщений, периодическая отчетность, управление рисками [3] <i>Collection of safety reports, periodic reporting, risk management</i> [3]
Распознавание речи <i>Speech recognition</i>	Применение технологии распознавания разговорной речи и преобразования ее в текст <i>The technology allows for recognising colloquial speech and converting it into text</i>	Сбор сообщений [3] <i>Collection of safety reports</i> [3]

⁸ Deloitte and Sanofi Automate Pharmacovigilance Case Processing. <https://www2.deloitte.com/us/en/pages/about-deloitte/articles/press-releases/deloitte-and-sanofi-automate-pharmacovigilance-case-processing.html>

минимизации влияния человеческого фактора, стандартизацией процессов, сокращением продолжительности цикла обработки данных. В электронных системах по фармаконадзору эти технологии используются для сбора отдельных сообщений, составления сводной отчетности, управления рисками, управления сигналами. AI также позволяет выявлять сигналы по безопасности при помощи нейронных сетей, анализировать данные RWD, осуществлять мультимодальное и предиктивное выявление сигналов (табл. 3).

Пример использования технологий AI: применение машинного обучения для автоматического кодирования терминов в соответствии с медицинским словарем для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), а наименований медицинских продуктов – в соответствии со словарем Всемирной организации здравоохранения по лекарственным средствам (WHO Drug Dictionary, WHODrug) или аналогичными. На рисунке 3 представлены функциональные

возможности электронной системы для автоматического кодирования медицинских терминов и поиска дубликатов сообщений. Система предлагает пользователю варианты возможных кодов в соответствии с MedDRA для кодирования названия реакции, а также выводит список возможных дубликатов с процентом совпадения.

Другим примером использования AI является автоматизированный сбор и оценка сообщений о серьезных нежелательных явлениях в комментариях пользователей на веб-сайтах в Индии при помощи возможностей нейронной сети и методологии анализа тональности текста (sentiment analysis), предназначенной для автоматизированного выявления в текстах эмоционально окрашенной лексики и эмоциональной оценки (мнений) авторов по отношению к объектам, о которых идет речь [9]. Еще одна компания-производитель системы по фармаконадзору описывает применение AI для прогнозирования профиля безопасности лекарственного средства на этапе его разработки⁹. Приведен пример

Таблица 3. Технологии искусственного интеллекта, используемые в системах по фармаконадзору [3, 6, 8]

Table 3. Artificial intelligence technologies used in pharmacovigilance systems [3, 6, 8]

Технология <i>Technology</i>	Краткое описание технологии <i>Brief description of the technology</i>	Область применения в электронной системе по фармаконадзору <i>Applications in an electronic pharmacovigilance system</i>
Машинное обучение <i>Machine learning</i>	Алгоритмы, которые могут обучаться и делать прогнозы на основе данных. Вместо того чтобы следовать определенному набору правил или инструкций, эти алгоритмы обучены выявлять закономерности в больших объемах данных. Самостоятельно совершенствуются с течением времени и при каждом контакте с новыми данными <i>Machine learning algorithms can learn and make predictions based on data. Instead of following a specific set of rules or instructions, these algorithms are trained to spot patterns in big data. The algorithms self-improve over time and with each exposure to new data</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, периодическая отчетность, управление сигналами, управление рисками. Особенно полезны для выявления потенциальных сигналов <i>Collection of individual case safety reports (ICSRs), periodic reporting, signal management, risk management. It is particularly useful for identifying potential safety signals</i>
Нейронная сеть <i>Neural network</i>	Система, моделирующая нейронную структуру мозга млекопитающих. Обычно состоит из слоев со множеством связанных узлов <i>A neural network is a system that models the neural structure of the mammalian brain. It usually consists of layers of many interconnected nodes</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, периодическая отчетность, управление сигналами, управление рисками. Особенно полезны для выявления потенциальных сигналов <i>Collection of ICSRs, periodic reporting, signal management, risk management. It is particularly useful for identifying potential safety signals</i>
Семантический поиск <i>Semantic search</i>	Повышает точность поиска информации (выдачу более релевантных результатов) путем распознавания намерений пользователя и контекстуального значения поискового запроса <i>It improves search accuracy (gives more relevant results) by understanding user's intents and the contextual meaning of a search query</i>	Сбор индивидуальных сообщений о нежелательной реакции, периодическая отчетность, управление рисками, управление сигналами <i>Collection of ICSRs, periodic reporting, risk management, signal management</i>

⁹ Smarter Signal Management: AI, big data, and predictive analytics. Oracle; 2020. <https://www.oracle.com/a/ocom/docs/industries/health-sciences/smarter-signal-management-ebook.pdf>

Reaction

Autocode added verbatim term:

Autocode [10019211] headache Clear

Verbatim Term :*

headache

Duplicates Search

Check if there are any duplicates before...

Check Duplicates

General similarity	Case code	Case type	Primary Suspect Drug
30.00	AF-FLEX-17(1)	Report from study	ASPIRIN,100 %
Received date: 22-Apr-2021	Patient Initials: - 0.00%	Project: Flexin	Reporter Type:
Patient sex:	Occurrence Country: Russian Federation,100 %	Verbatim term: headache,100 %	Reporters Comments: - 0.00%

Рис. 3. Интерфейс электронной системы для автоматического кодирования медицинских терминов и поиска дубликатов сообщений на примере Flex Databases

Fig. 3. The interface for automated coding of medical terms and searching for duplicate safety reports from the electronic system by Flex Databases

создания модели для машинного обучения, позволяющей прогнозировать вероятное развитие нежелательного явления для разрабатываемого лекарственного средства на основании публикаций результатов исследований *in vitro* в индексируемых базах данных (например, PubMed®) и информации по безопасности из базы данных FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) [10].

Таким образом, помимо качественной обработки сообщений о нежелательных реакциях, поступающих от участников системы фармаконадзора, использование прогрессивных технологий позволяет осуществлять обзор источников литературы, мониторинг информации социальных сетей и оказать поддержку специалистам в процессах принятия решений [11, 12]. Наиболее эффективно применение представленных технологий автоматизации в комплексе: интеллектуальная автоматизация должна дополняться автоматизацией на основе правил для облегчения рабочих процессов и элементами машинного обучения, оптимизированными для определенных наборов данных или задач [12]. Кроме того, по мнению исследователей, сокращение объема рутинной работы специа-

листов по фармаконадзору при использовании AI позволит повысить ценность их деятельности, поскольку их квалификация, опыт и время будут использоваться в основном для экспертной оценки полученных результатов [11].

Сдерживающие факторы для применения информационных технологий в фармаконадзоре

Несмотря на очевидную пользу внедрения новых технологий в электронных системах по фармаконадзору, разработчики сталкиваются с рядом трудностей.

Валидация и прохождение аудитов. Развитие информационных технологий значительно опережает регуляторное законодательство в этой области. Необходимо разработать новые подходы к обеспечению качества, прохождению приемочного тестирования, предоставлению доказательств валидированного статуса электронной системы при аудите и доказательств того, что компания имеет полный контроль над своей электронной системой вне зависимости от уровня автоматизации и используемых в ней методов.

Управление персональными данными. При использовании новых электронных систем необходимо обеспечить соблюдение законодательства по охране персональных данных (например, в России — требования Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», в Европейском союзе — Общего регламента по защите данных (General Data Protection Regulation, GDPR¹⁰)), что требует вложения дополнительных материальных и человеческих ресурсов и предъявляет особые требования к используемому программному обеспечению.

Обучение персонала, возможные изменения в организационной структуре компании. Внедрение новых информационных технологий потребует новых компетенций от сотрудников отделов по фармаконадзору и по обеспечению качества. Может возникнуть необходимость реструктуризации компании и привлечения дополнительных финансовых и кадровых ресурсов.

Качество и полнота информации. Качество и полнота доступной информации о серьезных нежелательных явлениях являются вероятными ограничениями для успешной оценки причинно-следственной связи с помощью AI [13].

Заключение

Существующие в настоящее время электронные системы по фармаконадзору обеспечивают автоматизацию внесения данных сообщений о случаях возникновения нежелательных явлений при применении лекарственных средств, формирования периодической отчетности по ним, выявления сигналов по безопасности и их комплексного анализа, однако на каждом этапе процесса требуется непосредственное участие специалистов по фармаконадзору. В то же время

анализ данных литературы и практического опыта компании Flex Databases свидетельствует о том, что применение в системах по фармаконадзору современных информационных технологий — когнитивной автоматизации, RPA, AI (в том числе машинного обучения, нейронных сетей, NLP), аналитики больших объемов данных и др. — позволяет автоматизировать процесс от получения сообщения о нежелательной реакции до выявления сигналов по безопасности. Необходимость привлечения специалистов по фармаконадзору при таком подходе сохранится только для обработки данных об исключительных случаях, проверки качества и итогового экспертного анализа результатов. Снижение вовлеченности человека в рутинные процессы сбора, ввода, сверки и анализа информации позволяет минимизировать количество ошибок и повысить качество фармаконадзора. Комплексное внедрение описанных в статье информационных технологий позволит ДРУ преобразовать существующую модель управления рисками фармакотерапии в более активную и в итоге достичь наибольшего успеха в управлении безопасностью фармацевтической продукции. Однако внедрение информационных технологий связано с необходимостью привлечения дополнительных финансовых и кадровых ресурсов и интенсификации процесса разработки нормативной базы использования таких систем.

Дальнейшим направлением развития информационных технологий в области фармаконадзора является создание комплексной информационной системы, которая обеспечивала бы сбор и анализ данных из новых источников медицинской информации, например из данных реальной клинической практики.

Литература / References

1. Матвеев АВ, Крашенинников АЕ, Егорова ЕА. Непрерывный мониторинг электронных ресурсов в работе уполномоченного лица по фармаконадзору. *Ремедиум*. 2018;(7–8):60–4. [Matveev AV, Krasheninnikov AE, Egorova EA. On-line monitoring of electronic resources in the activities of the qualified person responsible for pharmacovigilance. *Remedium = Remedium*. 2018;(7–8):60–4 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-7-8-60-64>
2. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, Altman R, Rensi S. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197–202. <https://doi.org/10.1002/cpt.2172>
3. Lewis DJ, McCallum JF. Utilizing advanced technologies to augment pharmacovigilance systems: challenges and opportunities. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(4):888–99. <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00023-3>
4. Ghosh R, Kempf D, Pufko A, Barrios Martinez LF, Davis CM, Sethi S. Automation opportunities in pharmacovigilance: an industry survey. *Pharmaceut Med*. 2020;34(1):7–18. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00320-0>
5. Basile AO, Yahi A, Tatonetti NP. Artificial intelligence for drug toxicity and safety. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(9):624–35. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.005>

¹⁰ https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/data-protection/data-protection-eu_en

6. Mockute R, Desai S, Perera S, Assuncao B, Danysz K, Tetarenko N, et al. Artificial intelligence within pharmacovigilance: a means to identify cognitive services and the framework for their validation. *Pharmaceut Med.* 2019;33(2):109–20. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00269-0>
7. Bate A, Hobbiger SF. Artificial intelligence, real-world automation and the safety of medicines. *Drug Saf.* 2021;44(2):125–32. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01001-7>
8. Harpaz R, DuMouchel W, Schuemie M, Bodenreider O, Friedman C, Horvitz E, et al. Toward multimodal signal detection of adverse drug reactions. *J Biomed Inform.* 2017;76:41–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2017.10.013>
9. Rajalakshmi P, Rajagopalan S. Sentiment ontology analysis of different drugs for pharmacovigilance. *Int J Pure Appl Math.* 2018;120(6):47–63.
10. Ietswaart R, Arat S, Chen AX, Farahmand S, Kim B, DuMouchel W, et al. Machine learning guided association of adverse drug reactions with in vitro target-based pharmacology. *EBioMedicine.* 2020;57:102837. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102837>
11. Danysz K, Cicirello S, Mingle E, Assuncao B, Tetarenko N, Mockute R, et al. Artificial intelligence and the future of the drug safety professional. *Drug Saf.* 2019;42(4):491–7. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0746-z>
12. Kassekert R, Grabowski N, Lorenz D, Schaffer C, Kempf D, Roy P, et al. Industry perspective on artificial intelligence/machine learning in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2022;45(5):439–48. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01164-5>
13. Price J. Pharmacovigilance in crisis: drug safety at a crossroads. *Clin Ther.* 2018;40(5):790–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.02.013>

Вклад авторов. О.А. Логиновская — систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи; В.П. Колбатов — сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Р.В. Сухов — анализ практического опыта компании Flex Databases по разработке электронной системы по фармаконадзору, редактирование текста рукописи; М.С. Рявкина — работа с системой по фармаконадзору, подготовка графических материалов, редактирование текста рукописи; А.С. Колбин — критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. Olga A. Loginovskaya—systematisation of literature data, writing and editing of the text of the manuscript; Vladimir P. Kolbatov—collection and analysis of literature data, writing of the text of the manuscript; Rodion V. Sukhov—analysis of the experience of Flex Databases with the development of their electronic pharmacovigilance system, editing of the text of the manuscript; Maria S. Ryavkina—work with the pharmacovigilance system, preparation of graphical material, editing of the text of the manuscript; Alexey S. Kolbin—critical revision of the article content, approval of the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Alexey S. Kolbin is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Логиновская Ольга Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-1300>
olga.loginovskaya@flexdatabases.com

Колбатов Владимир Павлович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-2341>
vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

Сухов Родион Владимирович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0680-7759>
rodion.sukhov@flexdatabases.com

Рявкина Мария Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-3263>
maria.ryavkina@flexdatabases.com

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin@mail.ru

Olga A. Loginovskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-1300>
olga.loginovskaya@flexdatabases.com

Vladimir P. Kolbatov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-2341>
vladimir.kolbatov@flexdatabases.com

Rodion V. Sukhov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0680-7759>
rodion.sukhov@flexdatabases.com

Maria S. Ryavkina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0072-3263>
maria.ryavkina@flexdatabases.com

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin@mail.ru

Статья поступила 15.11.2021

После доработки 01.07.2022

Принята к печати 30.08.2022

Article was received 15 November 2021

Revised 1 July 2022

Accepted for publication 30 August 2022

УДК: 615.03:616-08:614.35

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-240-250>

Оригинальная статья | Original article



Анализ данных о нежелательных реакциях при самолечении антибиотиками и проблемах функционирования системы фармаконадзора

Н.В. Верлан^{1,✉}, Т.Л. Мороз¹, Е.О. Кочкина¹, Е.Н. Бочанова², Е.А. Бейгель¹

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Юбилейный мкр., д. 100, г. Иркутск, 664049, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Верлан Надежда Вадимовна** nadverlan@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В Российской Федерации от 39,3 до 75,7% населения использует самолечение. Самоназначение рецептурных препаратов, в частности антибиотиков, может привести к развитию серьезных нежелательных реакций (НР). Обеспечение надлежащего функционирования системы фармаконадзора, в том числе при развитии НР в случаях самолечения, является основой безопасного обращения лекарственных препаратов.

Цель работы: анализ информации о серьезных НР, возникших в результате самолечения антибиотиками, сообщения о которых поступили в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, и о проблемах осуществления фармаконадзора в случаях самолечения.

Материалы и методы: проанализирована информация карт-извещений о НР в базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, сформированной в период 2011–2019 гг. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением антибиотика и НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо.

Результаты: из 2325 сообщений о НР, содержащихся в базе данных, 790 (34%) были связаны с применением антибиотиков. Из них в 222 случаях сообщалось о серьезных НР, возникших в результате самолечения. Наибольшее количество НР (126) зафиксировано у пациентов в возрасте 40–70 лет, доля женщин (60,32%) была достоверно больше доли мужчин (39,68%). 23 пациентам потребовалась госпитализация в стационары. В 80% наблюдений необходимость самолечения антибиотиками пациенты связывали с наличием кашля (что расценивалось ими как острый бронхит), но предположительный диагноз совпал с установленным в стационаре только в 47,83% случаев. Сообщения о НР при самолечении антибиотиками были получены преимущественно из стационаров (205 случаев), значительно реже – из амбулаторно-поликлинических учреждений и непосредственно от пациентов (9 и 8 случаев соответственно). Из аптечных структур сообщения не поступали. Можно предположить, что сотрудники аптечных организаций не принимали активного участия в репортировании.

Выводы: применение антибиотиков при самолечении может приводить к серьезным НР, поэтому препараты данной группы должны использоваться только по назначению врача. Для снижения частоты развития НР необходимо формирование настороженности населения и медицинских специалистов при антибиотикотерапии. Надлежащее осуществление фармаконадзора всеми участниками обращения лекарственных средств, активное вовлечение пациентов в наблюдение за безопасностью лечения, включение в учебные

© Н.В. Верлан, Т.Л. Мороз, Е.О. Кочкина, Е.Н. Бочанова, Е.А. Бейгель, 2022

программы профессионального обучения фармацевтических работников разделов по практическому функционированию системы фармаконадзора, а также создание системы обратной связи организаций, осуществляющих фармаконадзор, с медицинскими структурами и другими субъектами обращения лекарственных препаратов будут способствовать повышению качества медицинской помощи.

Ключевые слова: лекарственные средства; антибиотики; безопасность; самолечение; нежелательная реакция; спонтанное сообщение; фармаконадзор

Для цитирования: Верлан Н.В., Мороз Т.Л., Кочкина Е.О., Бочанова Е.Н., Бейгель Е.А. Анализ данных о нежелательных реакциях при самолечении антибиотиками и проблемах функционирования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):240–250. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-240-250>

Analysis of Data on Adverse Drug Reactions and Functional Flaws of the Pharmacovigilance System Associated with Self-Treatment with Antibiotics

N.V. Verlan^{1,✉}, T.L. Moroz¹, E.O. Kochkina¹, E.N. Bochanova², E.A. Beygel¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
100 Yubileyny microdistrict, Irkutsk 664049, Russian Federation

² Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Nadezhda V. Verlan** nadverlan@mail.ru

ABSTRACT

In the Russian Federation, a substantial proportion of the population (39.3–75.7%) opts for self-treatment. Self-administration of prescription medicinal products, particularly antibiotics, can lead to serious adverse drug reactions (ADRs). The safety of medicines in circulation relies upon the proper functioning of the pharmacovigilance system, both in general and in the case of self-medication ADRs.

The aim of the study was to analyse data on the serious ADRs attributed to self-treatment with antibiotics and reported to the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region, as well as on the pharmacovigilance problems associated with self-treatment.

Materials and methods: the study analysed the suspected ADR reporting forms from the database accumulated by the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region in 2011–2019. The inclusion criteria for the reporting forms were full completion and a Naranjo probability score categorising antibiotic–ADR causality at least as “possible”.

Results: of the total 2325 reports in the database, 790 (34%) were on the ADRs associated with the use of antibiotics. Of these, 222 reported serious ADRs caused by self-medication. The largest number of ADRs (126) was recorded in patients aged 40–70 years; the proportion of women (60.32%) was significantly higher than the proportion of men (39.68%). Hospitalisation was required for 23 patients with serious adverse events. In 80% of the studied cases, patients justified the need for self-prescription of antibiotics with cough (which they regarded as acute bronchitis), but their presumptive diagnosis coincided with that established in the hospital only in 47.83% of the cases. The reports of ADRs during self-treatment with antibiotics were mainly received from hospitals (205 cases), and much less often from outpatient clinics and directly from patients (9 and 8 cases, respectively). There were no reports from pharmacy organisations; and it may be assumed that their employees did not take active part in reporting.

Conclusions: the use of antibiotics for self-medication can lead to serious ADRs; therefore, the medicinal products of this class should be used only as directed by a doctor. To reduce the incidence of ADRs, it is necessary to raise awareness of the population and medical specialists conducting antibiotic therapy. The quality of medical care

will benefit from proper performance of pharmacovigilance activities by all parties to the circulation of medicines, active involvement of patients in treatment safety monitoring, inclusion of specific sections on practical functioning of the pharmacovigilance system into the training curricula of pharmaceutical professionals, and creation of a feedback system connecting pharmacovigilance organisations to medical ones and other subjects of the circulation of medicines.

Key words: medicines; antibiotics; safety; self-medication; adverse drug reaction; spontaneous report; pharmacovigilance

For citation: Verlan N.V., Moroz T.L., Kochkina E.O., Bochanova E.N., Beygel E.A. Analysis of data on adverse drug reactions and functional flaws of the pharmacovigilance system associated with self-treatment with antibiotics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):240–250. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-240-250>

Введение

В Российской Федерации распространённость самолечения среди населения довольно высока и составляет по некоторым данным от 39,3 до 75,7% [1]. Многим людям при ухудшении самочувствия бывает достаточно прочитать о заболевании со схожей симптоматикой или обсудить проблему со знакомыми, чтобы назначить себе лечение. Практически у каждого сегодня есть доступ к сети Интернет, где также можно провести поиск информации по перечню обнаруженных у себя симптомов и на основании полученной информации самостоятельно поставить себе диагноз и подобрать лекарственные препараты (ЛП) [1, 2]. Все кажется довольно простым и вполне понятным. Дополняет картину большое количество транслируемых по телевидению рекламных роликов фармацевтических компаний, в которых постоянно повторяется информация, что при определенных симптомах следует принимать рекламируемый ЛП, и это решит проблему.

В 1983 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) предложен термин «ответственное самолечение», который подразумевает «разумное применение самим пациентом лекарственных средств, находящихся в свободной продаже, с целью лечения или профилактики легких расстройств здоровья до оказания профессиональной врачебной помощи». Отметим, что такой подход касается ЛП, разрешенных к отпуску без рецепта врача. Предполагается, что при возникновении более серьезных заболеваний пациент обязательно должен обратиться к врачу и затем приобрести в аптеке назначенные им ЛП, в том числе рецептурные [3]. Однако эти процедуры никак не регламентированы законодательно.

Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о том, что большинство людей далеко не всегда адекватно подходят к самолечению, хотя и осведомлены о возможности осложнения течения заболевания и возникновении побочного действия ЛП при неправильно подобранном лечении [3]. При некоторых симптомах самолечение не принесет особого вреда здоровью и даже поможет облегчить состояние, но возможен и вариант, при котором симптомы заболеваний будут замаскированы или временно скрыты [1–3]. В отличие от врача, имеющего специальную подготовку, человек, самостоятельно подбирающий лечение, ограничивается рассмотрением только изменений своего самочувствия. Он не анализирует комплекс данных о динамике клинической картины состояния, не учитывает, что некоторые болезни имеют схожую картину, но при этом для их лечения требуются принципиально разные подходы, и не располагает информацией о способах оценки безопасности использования ЛП при самолечении. Кроме того, в большинстве случаев для подтверждения диагноза необходимо не только проведение осмотра, но и получение данных лабораторной или функциональной диагностики. Только при комплексном подходе можно верно определить причину развития болезни и пути ее коррекции.

Самолечение рецептурными препаратами довольно часто сопровождается развитием нежелательных реакций (НР), а в отдельных случаях может привести и к летальному исходу. Нужно иметь в виду, что и самолечение ЛП, разрешенными к применению без рецепта врача, также не исключает возможность развития серьезных НР. Поэтому обеспечение надлежащего функционирования системы фармаконадзора¹ всеми ее

¹ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

участниками является основой безопасного обращения ЛП [4, 5].

В качестве модели для анализа последствий самолечения нами были выбраны антибиотики – группа лекарственных средств, при самостоятельном использовании которых часто развиваются НР [6]. Неправильное применение антибиотиков может быть не только фактором риска НР, но и привести к росту резистентности патогенных микроорганизмов.

Цель работы – анализ информации о серьезных нежелательных реакциях, возникших в результате самолечения антибиотиками, сообщения о которых поступили в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, и о проблемах осуществления фармаконадзора в случаях самолечения.

Задачи исследования:

- систематизировать источники поступления информации о НР, возникших в результате самолечения антибиотиками;
- изучить, в каких группах населения наиболее широко распространено самолечение;
- установить, при каких состояниях использовались антибиотики для самолечения и что являлось причиной их самоназначения;
- охарактеризовать факторы, препятствующие осуществлению медицинскими и аптечными организациями фармаконадзорной деятельности по репортированию о случаях НР при самолечении.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2011–2019 гг. на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, который функционировал в составе ОГБУЗ «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области» до середины 2019 г. В качестве юридической основы для работы использовали федеральные законы², нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора)³, регламентирующие обращение лекарственных средств. За время существования Регионального центра была сформирована база данных, включающая 2325 сообщений, 790 (34%) из которых

содержали данные о НР на применение антибиотиков.

Основным методом выявления НР являлся метод спонтанных сообщений. Для достижения цели был определен следующий объект исследования: карты-извещения о подозреваемой НР или неэффективности ЛС. Критерием включения карт-извещений в исследование являлось полное их заполнение, а также наличие причинно-следственной связи между применением антибиотика и НР с оценкой степени достоверности не менее чем «возможная» по шкале Наранжо [7]. Валидность данных о группах лекарственных средств обеспечивали путем использования для классификации поражений органов и систем анатомо-терапевтически химической (АТХ) классификации (ее первого уровня), рекомендованной ВОЗ, и терминологии НР, разработанной ВОЗ (WHO Adverse Reaction Terminology, WHO-ART). В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению ЛП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, использовали сайт Государственного реестра лекарственных средств⁴. Все результаты заносили в базу данных, разработанную с использованием программы Microsoft Office Excel, 2010. Статистическую обработку данных проводили с привлечением программных пакетов «Statistica 6.1» (StatSoft) и Microsoft Excel (2007).

Результаты

В базе данных Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области по указанным критериям были отобраны 222 сообщения о серьезных НР, возникших после применения антибиотиков в порядке самолечения, что составило 9,5% от общего числа сообщений. 205 сообщений поступили из стационаров, 9 – из амбулаторно-поликлинических учреждений, 8 сообщений были отправлены пациентами самостоятельно (табл. 1). В результате развития НР на фоне самолечения (собственное признание пациентов) все эти 8 пациентов были госпитализированы. Из аптечных организаций не поступило ни одного сообщения о НР. Таким образом, основным источником сообщений о НР (более 90%) были медицинские организации стационарного типа. Нужно отметить, что все они являлись бюджетными учреждениями.

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

⁴ <http://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1. Источники поступления сообщений о серьезных нежелательных реакциях при самолечении антибиотиками (по данным Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области)

Table 1. Sources of reports of serious adverse reactions associated with self-medication with antibiotics (according to the Regional Centre for Drug Safety Monitoring of the Irkutsk Region)

Источник сообщения <i>Report source</i>	Количество сообщений <i>Number of reports</i>	
	ед. / pcs	%
Больницы <i>General hospitals</i>	47	21,17
Больницы скорой медицинской помощи <i>Emergency hospitals</i>	31	13,96
Участковые больницы <i>District hospitals</i>	54	24,33
Специализированные больницы (в том числе по профилю медицинской помощи), а также специализированные больницы государственной и муниципальной систем здравоохранения <i>Specialised hospitals (including specialty ones) and hospitals belonging to the federal and local health systems</i>	73	32,88
Поликлиники <i>Polyclinics</i>	9	4,06
Пациенты <i>Patients</i>	8	3,60
Всего <i>Total</i>	222	100,00

Таблица 2. Распределение по полу и возрасту пациентов, у которых в результате самолечения антибиотиками возникли серьезные нежелательные реакции

Table 2. The age-gender distribution of the patients who developed serious adverse drug reactions as a result of self-treatment

Показатель <i>Parameter</i>		Возраст, лет <i>Age, years</i>					
		0–20	20–40	40–60	60–70	70–80	80–90
Соотношение пациентов по полу (мужской/женский) <i>Gender ratio (male/female)</i>	чел. pers.	6/4	16/18	28/37	22/39	22/19	3/8
	%	60/40	47,05/52,95	43,07/56,93	36,06/63,94	53,66/46,34	27,27/72,73
Всего пациентов <i>Total patients</i>	чел. pers.	10	34	65	61	41	11
	%	4,50	15,32	29,28	27,48	18,47	4,95

При рассмотрении гендерно-возрастных характеристик пациентов (табл. 2) установлено, что в 97 случаях (43,69%) НР развивались у мужчин, в 125 случаях (56,31%) – у женщин. Наибольшее количество случаев НР (126) зафиксировано у пациентов, возраст которых составил от 40 до 70 лет, причем доля женщин среди них составила 60,32% (76 чел.), что достоверно больше доли мужчин – 39,68% (50 чел.) (уровень значимости $p < 0,05$). Таким

образом, женщины чаще мужчин прибегают к самолечению.

Особый интерес вызвало определение состояний, по поводу которых пациенты приобретали антибиотики без рецепта врача. В 23 случаях пациенты с серьезными НР, развившимися в результате самолечения антибиотиками, были госпитализированы. Данные карт-извещений об этих случаях были отобраны нами для дальнейшего анализа (табл. 3).

Таблица 3. Данные карт-извещений о случаях госпитализации пациентов в связи с развитием серьезных нежелательных реакций при самолечении антибиотиками**Table 3.** Data from suspected adverse drug reaction (ADR) reporting forms on the patients hospitalised with serious ADRs associated with self-medication with antibiotics

№	Диагноз при поступлении в стационар <i>Diagnosis upon admission</i>	Возраст, лет <i>Age, years</i>	Аллергические реакции в анамнезе <i>History of allergic reactions</i>	Подозреваемый лекарственный препарат <i>Suspected medicinal product</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>
1	Внебольничная пневмония <i>Community-acquired pneumonia</i>	75	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Гипотензия, кожные проявления <i>Hypotension, cutaneous symptoms</i>
2	Диарея <i>Diarrhoea</i>	51	Нет <i>No</i>	Хлорамфеникол <i>Chloramphenicol</i>	Анафилактический шок <i>Anaphylactic shock</i>
3	Острая респираторная вирусная инфекция <i>Acute viral respiratory infection</i>	67	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Псевдомембранозный колит <i>Pseudomembranous colitis</i>
4	Острая респираторная вирусная инфекция <i>Acute viral respiratory infection</i>	26	Есть <i>Yes</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Ангioneвротический отек <i>Angioedema</i>
5	Острая респираторная вирусная инфекция <i>Acute viral respiratory infection</i>	67	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Изменения гемограммы <i>Haemogram changes</i>
6	Острая респираторная вирусная инфекция <i>Acute viral respiratory infection</i>	51	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Потеря сознания <i>Loss of consciousness</i>
7	Острая респираторная вирусная инфекция <i>Acute viral respiratory infection</i>	29	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>
8	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	78	Нет <i>No</i>	Амоксициллин <i>Amoxicillin</i>	Кожные проявления <i>Cutaneous symptoms</i>
9	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	67	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Гипотензия <i>Hypotension</i>
10	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	8	Есть <i>Yes</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Бронхообструкция <i>Bronchial obstruction</i>
11	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	27	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>
12	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	53	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Псевдомембранозный колит <i>Pseudomembranous colitis</i>
13	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	67	Нет <i>No</i>	Амоксициллин <i>Amoxicillin</i>	Потеря сознания <i>Loss of consciousness</i>
14	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	29	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Сывороточноподобный синдром <i>Serum sickness-like reaction</i>
15	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	67	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+ клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Повреждение слизистых оболочек <i>Mucosal disorders</i>

Продолжение таблицы 3

Table 3 (continued)

№	Диагноз при поступлении в стационар <i>Diagnosis upon admission</i>	Возраст, лет <i>Age, years</i>	Аллергические реакции в анамнезе <i>History of allergic reactions</i>	Подозреваемый лекарственный препарат <i>Suspected medicinal product</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>
16	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	28	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Бронхообструкция <i>Bronchial obstruction</i>
17	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	57	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Псевдомембранозный колит <i>Pseudomembranous colitis</i>
18	Острый бронхит <i>Acute bronchitis</i>	28	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Изменения гемограммы <i>Haemogram changes</i>
19	Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	59	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Псевдомембранозный колит <i>Pseudomembranous colitis</i>
20	Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	40	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Анафилактический шок <i>Anaphylactic shock</i>
21	Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	61	Есть <i>Yes</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>
22	Хронический простатит <i>Chronic prostatitis</i>	44	Нет <i>No</i>	Амоксициллин+клавулановая кислота <i>Amoxicillin+clavulanic acid</i>	Бронхообструкция <i>Bronchial obstruction</i>
23	Хронический простатит <i>Chronic prostatitis</i>	55	Нет <i>No</i>	Тетрациклин <i>Tetracycline</i>	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disorders</i>

По информации, зафиксированной в картах-извещениях о НР, в 80% случаев аргументация пациентов о необходимости самолечения антибиотиков связана с наличием такого симптома, как кашель. В то же время диагнозы, установленные специалистами, свидетельствуют о том, что изначальная предположительная трактовка этого симптома пациентами совпадала с профессиональной менее чем в половине случаев. В 69,5% рассмотренных нами сообщений антибиотики использовались для самолечения при состояниях, этиология которых подразумевает присутствие вирусов (гипертермия, миалгии, кашель), то есть без наличия показаний.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают информацию о том, что при применении антибиотиков для самолечения часто развиваются серьезные НР [6]. В частности, у пациентов были отмечены такие НР, ассоциированные с самостоятельным применением антибиотиков, как анафилактический шок,

ангионевротический отек, сывороточноподобный синдром и др. Следовательно, подтверждается постулат, что препараты данной группы должны использоваться только по назначению врача и отпускаться из аптек по рецепту.

Основными причинами приверженности населения к самолечению, по мнению ряда исследователей [5, 8, 9], являются социально-экономические факторы: сложность получения медицинской помощи в учреждениях амбулаторно-поликлинического звена, низкая доступность медицинской помощи в отдаленных и труднодоступных районах, предшествующий опыт неэффективного применения назначенных врачом ЛП. Кроме того, среди причин выбора самолечения пациенты называли нежелание стоять в очередях, назначение при обращении за медицинской помощью дорогостоящих ЛП или методов обследования, высокую стоимость услуг частной медицины, некомпетентность врачей, неуважительное отношение медицинского персонала [3]. Немаловажным моментом при этом является доступность для пациентов

рецептурных ЛП, в том числе антибиотиков. Антибиотики должны отпускаться из аптечной сети только по рецепту врача⁵, но на практике встречаются случаи их отпуска без рецепта.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также с приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» обязанность осуществления фармаконадзора возложена на субъекты обращения лекарственных средств, в том числе на медицинские и аптечные организации. Сами пациенты фактически не вовлечены в наблюдение за лекарственной безопасностью и очень редко сообщают о НР в подразделения Росздравнадзора – преимущественно только в тех случаях, когда требовалась госпитализация, что подтверждают полученные нами данные (в 100% случаев самостоятельная отправка сообщений пациентами произошла после их госпитализации). Тот факт, что основной объем сообщений о серьезных НР, по данным проведенного нами исследования, поступил из стационаров, является закономерным, поскольку при возникновении угрожающей жизни симптоматики пациенты обращаются в службы скорой или неотложной помощи.

В то же время определенно важная роль в предотвращении самоназначения ЛП и развития НР при самолечении принадлежит сотрудникам аптечных организаций, осуществляющим отпуск ЛП населению. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1093н⁶ при отпуске ЛП фармацевтические работники должны информировать лиц, приобретающих (получающих) ЛП, о режиме и дозах его приема, о правилах хранения в домашних условиях, о возможном взаимодействии с другими ЛП. Однако наша практика и результаты данного

исследования (в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области от сотрудников аптечных организаций не поступило ни одного сообщения о НР) показывают, что фармацевтические специалисты практически не участвуют в фармаконадзоре. В программах подготовки провизоров⁷ количество учебных часов, выделенных для получения базовых медицинских знаний, недостаточно для глубокого изучения в дальнейшем таких дисциплин, как клиническая фармакология и фармакотерапия. Специалисты со средним фармацевтическим образованием в принципе не получают знания по этим дисциплинам⁸, необходимые для осуществления фармацевтического консультирования. Кроме того, не во всех учреждениях дополнительного профессионального образования учебные программы по специальности «Фармация» подразумевают детальное рассмотрение вопросов работы системы фармаконадзора. Поэтому, по мнению некоторых исследователей [10], профессиональная компетентность фармацевтических работников может быть недостаточной для идентификации инцидента, потенциально связанного с применением ЛП (в случае непосредственного обращения в аптеку человека с клиническими проявлениями НР), а также для самостоятельного репортирования о случаях развития НР в Росздравнадзор посредством заполнения и отправки «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата»⁹.

Таким образом, происходит формирование «порочного круга»: сотрудник аптеки, в нарушение правил отпуска ЛП, отпускает пациенту антибиотик (рецептурный ЛП) для самолечения, а пациент, приобретающий антибиотик для самолечения, не имеет возможности получить необходимую профессиональную консультацию по вопросам минимизации

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1093н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества в том числе порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».

⁶ Там же.

⁷ Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 27.03.2018 № 219 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 33.05.01 Фармация».

⁸ Приказ Министерства просвещения Российской Федерации от 13.07.2021 № 449 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 Фармация».

⁹ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

рисков возникновения осложнений при его применении. Безусловно, главный путь предотвращения такой ситуации — соблюдение правил отпуска ЛП для медицинского применения.

При возникновении серьезной НР пациент нуждается в стационарной или, в более легких случаях — амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, что существенно увеличивает нагрузку на здравоохранение. При этом далеко не все организации здравоохранения являются активными участниками фармаконадзора, усилия врачей нередко ограничиваются только устранением последствий НР. Даже при поступлении сообщений о НР из медицинской организации в территориальный орган Росздравнадзора, как показали результаты проведенного исследования, история самолечения пациента часто подробно не зафиксирована.

Нужно отметить, что в действующих нормативных документах по фармаконадзору не регламентирован механизм обратной связи с лечебными и фармацевтическими организациями, направившими карты-извещения о НР в Росздравнадзор. Наличие такого механизма позволит контролировать случаи отпуска из аптек антибиотиков для самолечения и будет способствовать улучшению качества медицинской помощи.

Выводы

1. По информации, поступившей в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, применение антибиотиков для самолечения приводило к развитию серьезных НР в 9,5% случаев, преимущественно аллергических и НР со стороны желудочно-кишечного тракта. Женщины прибегают к самолечению антибиотиками чаще мужчин. Аргументация пациентами необходимости проведения курса самолечения антибиотиками в 80% случаев была связана с наличием у них кашля и других симптомов респираторных вирусных инфекций.

2. Основными источниками сообщений о НР являлись стационары, меньшую активность проявляли амбулаторно-поликлинические

учреждения и пациенты, а извещения о НР из аптек организаций не поступали.

3. Причинами самолечения антибиотиками, возможно, являются социально-экономические факторы (дефицит врачей, низкая доступность медицинской помощи в некоторых районах), а также предшествующий негативный опыт получения фармакотерапевтической помощи и относительная доступность ЛП этой группы для населения.

4. Уменьшению уровня самоназначения ЛП, которые с высокой вероятностью могут вызвать развитие НР, будет способствовать изучение удовлетворенности пациентов качеством медицинской помощи, внедрение новых форматов коммуникационной активности медицинского персонала и населения для проведения ответственного самолечения.

5. Соблюдение правил отпуска ЛП для медицинского применения, регламентированных соответствующими приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации, будет способствовать повышению уровня лекарственной безопасности. Необходимо формирование настороженности населения и медицинских специалистов на предмет возможного развития НР при применении антибиотиков в рамках рутинной клинической практики, а также надлежащее осуществление фармаконадзора не только в стационарах, но и в медицинских организациях амбулаторно-поликлинического звена и в аптечных организациях.

6. Для улучшения функционирования фармаконадзора целесообразно создание системы обратной связи организаций, осуществляющих контроль за эффективностью и безопасностью лекарственной терапии, с медицинскими организациями и другими субъектами обращения ЛП.

7. Повышению профессиональной компетентности фармацевтических работников и их активности по выявлению случаев развития НР и передаче информации об этом в Росздравнадзор будет способствовать включение в учебные программы высшего и среднего профессионального образования разделов по практическому функционированию системы фармаконадзора.

Литература / References

1. Жаркова ЛП, Андреева ИВ, Пасечник ЕС, Козлов СН. Практика самолечения в городах России. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):13–9. [Zharkova LP, Andreeva IV, Pasechnik

ES, Kozlov SN. The practice of self-medication in Russian cities. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;25(2):13–9 (In Russ.)]

2. Кубзина ЕР. Самолечение – вред или польза. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014;4(5):860. [Kubzina ER. Self-medication: harm or benefit. *Bulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(5):860. (In Russ.)]
3. Мороз ДИ, Мороз МА, Халикова АР, Ткаченко ЕС, Екимов ИН. Самолечение в современном обществе: причины и последствия. *Современные научные исследования и инновации*. 2019;(2). [Moroz DI, Moroz MA, Khalikova AR, Tkachenko ES, Ekimov IN. Self-medication in modern society: causes and consequences. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i innovatsii = Modern Scientific Research and Innovation*. 2019;(2) (In Russ.)] <https://web.snauka.ru/issues/2019/02/88745>
4. Журавлева МВ, Романов БК, Городецкая ГИ, Муслимова ОВ, Крысанова ВС, Демченкова ЕЮ. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–19. [Zhuravleva MV, Romanov BK, Gorodetskaya GI, Muslimova OV, Krysanova VS, Demchenkova EYu. Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):109–19 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>
5. Крашенинников АЕ, Романов БК, Сафиуллин РС. Проблема недостаточной вовлеченности населения в систему фармаконадзора. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(4):50–5. [Krasheninikov AE, Romanov BK, Safiullin RS. Problem of insufficient involvement of population into pharmacovigilance system. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2018;35(4):50–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/pmj35450-55>
6. Смуцева ОН, Соловкина ЮВ. Побочные лекарственные реакции при самолечении. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012;8(1):35–7. [Smuseva ON, Solivkina YuV. Adverse drug reactions in self-medication. *Saratovskij nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012;8(1):35–7 (In Russ.)]
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
8. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, ред. *Фармаконадзор*. М.: ОКИ: Буки-Веди; 2019. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, eds. *Pharmacovigilance*. Moscow: OKI: Buki-Vedi; 2019 (In Russ.)]
9. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2014;2(3):28–30. [Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2014;2(3):28–30 (In Russ.)]
10. Сафиуллин РС, Крашенинников АЕ. Роль фармацевтов в совершенствовании системы фармаконадзора в России. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2018;(3):58–61. [Safiullin RS, Krasheninikov AE. The role of pharmacists in improving the pharmacovigilance system in Russia. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2018;(3):58–61 (In Russ.)]

Вклад авторов. Н.В. Верлан – концепция исследования, сбор и анализ данных литературы, написание текста рукописи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.Л. Мороз – концепция исследования, доработка текста рукописи; Е.О. Кочкина, Е.Н. Бочанова, Е.А. Бейгель – сбор и анализ данных карт-извещений, анализ данных литературы.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Authors' contributions. Nadezhda V. Verlan—elaboration of the study concept, collection and analysis of literature data, writing of the text of the manuscript, critical revision of the manuscript content, approval of the final version of the manuscript for publication; Tatiana L. Moroz—elaboration of the study concept, finalisation of the text of the manuscript; Elena O. Kochkina, Elena N. Bochanova, Elena A. Beygel—collection and analysis of suspected ADR reporting forms, analysis of literature data.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Н.В. Верлан является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Nadezhda V. Verlan is a member of the Editorial board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Верлан Надежда Вадимовна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>
nadverlan@mail.ru

Мороз Татьяна Львовна, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4828-8977>
moroz_tl@mail.ru

Кочкина Елена Олеговна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>
elena.kochkina@rambler.ru

Бочанова Елена Николаевна, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>
bochanova@list.ru

Бейгель Елена Александровна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1434-1853>
elena-abramatec@rambler.ru

Nadezhda V. Verlan, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-0200>
nadverlan@mail.ru

Tatiana L. Moroz, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4828-8977>
moroz_tl@mail.ru

Elena O. Kochkina, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4955-5210>
elena.kochkina@rambler.ru

Elena N. Bochanova, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-2342>
bochanova@list.ru

Elena A. Beygel, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1434-1853>
elena-abramatec@rambler.ru

Статья поступила 31.03.2022
После доработки 03.08.2022
Принята к печати 30.08.2022

Article was received 31 March 2022
Revised 3 August 2022
Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.065:303.6

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-251-258>

Оригинальная статья | Original article



Рациональная организация сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства

Л.В. Шукиль¹, С.Г. Фоминых^{1,✉}, В.А. Ахмедов¹, Т.Е. Перепичкина²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Российская Федерация

² Региональный центр по изучению побочных действий лекарств Бюджетного учреждения Омской области «Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области», Башенный переулок, д. 2, г. Омск, 644099, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Фоминых Стелла Геннадьевна stella_fominyh@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Метод сбора спонтанных сообщений о возникновении нежелательных реакций (НР) при применении лекарственных средств (ЛС) является основным фармакоэпидемиологическим методом, используемым для оценки эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии.

Цель работы: проанализировать подходы к организации системы сбора информации о возникновении нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов на примере Омской области.

Материалы и методы: проведен анализ информации 200 карт-извещений о случаях возникновения НР на фоне проведения фармакотерапии, поступивших в Региональный центр по изучению побочных действий лекарств Омской области (РЦИПДЛ) в 2019 г.

Результаты: определены пути поступления сообщений в РЦИПДЛ. Установлено, что сообщения о НР поступали из медицинских организаций г. Омска (86%) и Омской области (0,5%), а также непосредственно от пациентов (13,5%). Основными источниками сообщений были врачи – клинические фармакологи (80% поступивших сообщений). Преобладание сообщений о возникновении НР при применении психотропных (41%) и противоопухолевых (10%) средств объясняется активностью и высокой профессиональной ответственностью врачей профильных клиник г. Омска. Важными источниками поступления спонтанных сообщений от пациентов в Омской области являются «горячая линия», а также бесплатные консультационные приемы врача – клинического фармаколога РЦИПДЛ по поводу побочного действия ЛС. В работе подчеркнута ведущая роль клинического фармаколога РЦИПДЛ в мероприятиях по повышению уровня знаний медицинских работников в области фармаконадзора, их активности по сбору сведений о развитии НР и качестве заполнения карт-извещений, в координации деятельности лечебного звена и провизорской службы, включая этапы лабораторной оценки качества ЛС и фармацевтического консультирования населения.

Выводы: на примере Омской области продемонстрирована структура организации деятельности по сбору информации о возникновении НР при применении ЛС. Важным направлением совершенствования организации сбора информации о возникновении НР является взаимодействие с сотрудниками аптечных организаций, в том числе проведение обучающих мероприятий для работников аптек.

Ключевые слова: фармаконадзор; Омская область; лекарственные средства; нежелательные реакции; спонтанное сообщение; карта-извещение

Для цитирования: Шукиль Л.В., Фоминых С.Г., Ахмедов В.А., Перепичкина Т.Е. Рациональная организация сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):251–258. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-251-258>

© Шукиль Л.В., Фоминых С.Г., Ахмедов В.А., Перепичкина Т.Е., 2022

Rational Organisation of Adverse Drug Reaction Monitoring

L.V. Shukil¹, S.G. Fominykh^{1,✉}, V.A. Akhmedov¹, T.E. Perepichkina²

¹ Omsk State Medical University,
12 Lenin St., Omsk 644099, Russian Federation

² Regional Centre for the Study of Side Effects of Drugs,
2 Bashenny Ln., Omsk 644099, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Stella G. Fominykh** stella_fominykh@mail.ru

ABSTRACT

The main pharmacoepidemiological method for assessing the efficacy and safety of ongoing pharmacotherapy involves the collection of spontaneous reports on adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of medicines.

The aim of the study was to analyse approaches to organising a system for collecting information on ADRs associated with the use of medicinal products, taking the Omsk region as a case study.

Materials and methods: the authors analysed 200 ADR reporting forms received by the Regional Centre for the Study of Side Effects of Drugs (RCSSED) in 2019.

Results: the analysis determined the ways of receiving the forms in the RCSSED. According to the analysis, the ADR reports were submitted by medical organisations in Omsk (86%) and the Omsk region (0.5%), as well as directly by patients (13.5%). The leading sources of reports were clinical pharmacologists (80% of the forms). Most of the reports were on ADRs associated with the use of psychotropic (41%) and antitumour (10%) medicinal products; it is explained by the proactive attitude and high commitment of medical personnel from the specialised clinics in Omsk towards their professional duties. Other important sources of reports in the Omsk region, which contributed to the number of spontaneous reports from patients, were the patient hotline and free consultation appointments with the clinical pharmacologist of the RCSSED on side effects of medicinal products. The article emphasises the leading role of the RCSSED clinical pharmacologist in educating medical personnel—in pharmacovigilance, collecting information about the development of ADRs, and the quality of reporting form filling—and coordinating the activities of the medical and pharmacy services, including the stages of laboratory assessment of medicinal product quality and pharmaceutical consultation of general public.

Conclusions: using the example of the Omsk region, the authors demonstrated the structural organisation of the collection of information about adverse reactions associated with the use of medicinal products. An important direction for further improvement of the organisation of ADR monitoring is the interaction with employees of pharmacy organisations, including additional training events for them.

Key words: pharmacovigilance; Omsk region; medicines; adverse drug reactions; spontaneous report; adverse drug reaction reporting form

For citation: Shukil L.V., Fominykh S.G., Akhmedov V.A., Perepichkina T.E. Rational organisation of adverse drug reaction monitoring. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):251–258. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-251-258>

Введение

Для обеспечения безопасности фармакотерапии в Российской Федерации создана и постоянно совершенствуется система фармаконадзора, разработана соответствующая нормативная база. Все лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64, ч. 1 и 3) подлежат

мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, а также с целью своевременного предупреждения медицинских работников. Порядок осуществления мониторинга основывается на оценке безопасности, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций (НР), непредвиденных НР при применении лекарственных препаратов.

Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» с 01.07.2015 в федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) была включена организация и проведение фармаконадзора. Фармаконадзор осуществляется в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64) и приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» путем мониторинга эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников. В приложении № 1 Порядка осуществления фармаконадзора предусмотрена форма «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (далее — карта-извещение), которая содержит сведения о персональных данных пациента, диагнозе, лекарственной терапии и выявленных НР¹. Сроки репортирования распространяются только на держателей регистрационных удостоверений (п. 35, 36 и 37 приказа Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071). Сведения о возможном развитии НР документируются в медицинской карте пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях (учетная форма № 025/у, порядок заполнения утвержден приложением № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.12.2014 № 834н²). В медицинской карте пациента должен быть отражен характер течения заболевания (травмы, отравления), а также все диагностические и лечебные мероприятия, проводимые лечащим врачом, записанные в их последовательности. Отсутствие в медицинской документации этой информации является основанием для отказа или уменьшения

оплаты медицинской помощи страховыми медицинскими организациями³.

В систему фармаконадзора включены также аптечные организации. Надлежащая аптечная практика, внедряемая в деятельность аптек согласно приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» и от 31.08.2016 № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения», предполагает документирование всех процессов системы качества, в том числе процесса сбора информации от посетителей аптеки о побочных действиях, НР, отсутствии терапевтической эффективности (ОТЭ) при применении ЛС. Руководитель организации обеспечивает подготовку (инструктаж) персонала по вопросам регистрации сведений о возникновении НР при применении ЛС.

Субъекты обращения ЛС в установленном порядке обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, НР, в том числе серьезных и непредвиденных, при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, ОТЭ лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах⁴. За непредставление или несвоевременное представление сведений о нежелательных эффектах в Росздравнадзор предусмотрена административная ответственность⁵.

Подача сообщений о случаях развития НР и последующий их анализ позволяют выявить сигналы по безопасности лекарственного препарата, проводить дальнейшую работу с ними, а также принимать экспертное решение о необходимости выработки административного решения по данному вопросу — в том числе

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению».

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения».

⁴ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Ст. 64.

⁵ Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях. Ст. 19.7.8.

о внесении дополнений и изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата, а при необходимости — и об отзыве ЛС с фармацевтического рынка [1].

Существующая нормативная база позволяет сформировать подходы к организации сбора информации о побочном действии ЛС.

Цель работы — анализ подходов к организации системы сбора информации о возникновении нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов на примере Омской области.

Материалы и методы

В Омской области в рамках соглашения о взаимодействии между территориальным органом Росздравнадзора по Омской области и бюджетным учреждением Омской области «Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области» (далее — ТЦСККЛС) сбор информации о НР с последующей передачей в Росздравнадзор осуществляет Региональный центр по изучению побочных действий лекарств (далее — РЦИПДЛ). РЦИПДЛ является структурным подразделением ТЦСККЛС с 2005 г.

Основным инструментом сбора информации РЦИПДЛ является метод спонтанных сообщений, заключающийся в анализе сообщений, поступающих от медицинских работников, сотрудников аптек и пациентов. Метод обладает рядом

достоинств: простота, экономическая доступность, возможность охвата большого количества пациентов с разнообразными по характеру и проявлениям НР (в том числе редкими и непредвиденными). Схема сбора информации о НР в Омской области представлена на рисунке 1.

В период с 2005 по 2019 г. в РЦИПДЛ поступило и было проанализировано более 3000 спонтанных сообщений о НР, из них в 2015–2019 гг. — 1034 сообщения. Организация сбора информации о НР продемонстрирована на примере данных за 2019 г.

При оценке типа НР использовали классификацию по этиопатогенетическому принципу⁶, а также модифицированную классификацию Роулинса–Томпсона, в соответствии с которой НР делятся на 4 типа: А — предсказуемые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, В — непредсказуемые (реакции гиперчувствительности и др.), С — реакции, развивающиеся при длительном применении препаратов (зависимость, синдром отмены) и D — отсроченные реакции (канцерогенность, тератогенность и др.) [2].

Результаты и обсуждение

В 2019 г. в РЦИПДЛ поступило 200 сообщений, из них большинство — 172 (86%) — из медицинских организаций г. Омска, 27 (13,5%) — от граждан при их обращении в ТЦСККЛС и всего 1 (0,5%) — из центральной районной больницы

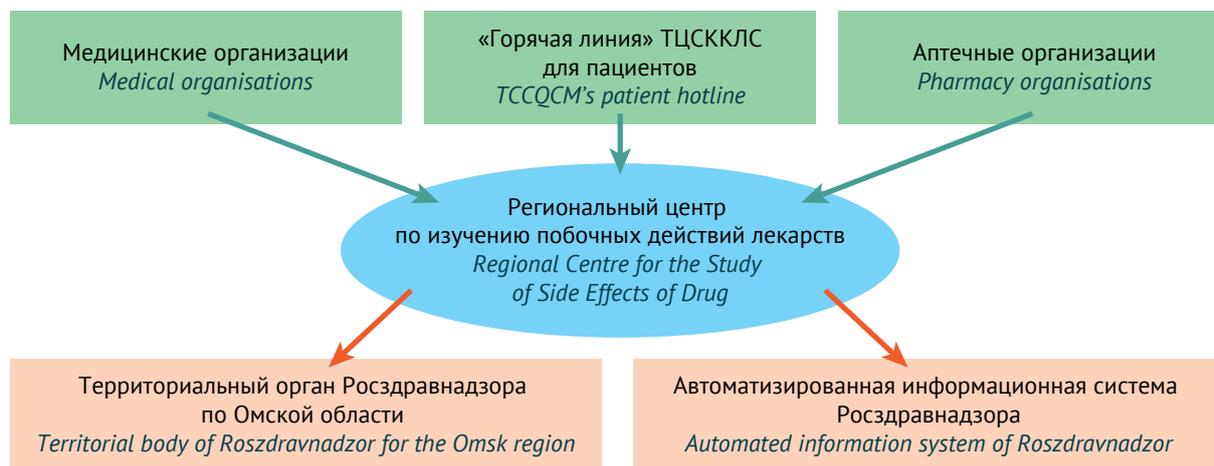


Рис. 1. Схема сбора информации о нежелательных реакциях в Омской области. ТЦСККЛС — Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области

Fig. 1. Scheme for collecting information on adverse reactions in the Omsk region. TCCQCM — Territorial Centre for Certification and Quality Control of Medicines of the Omsk region

⁶ Кукес ВГ, Сычев ДА, ред. Клиническая фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

Омского района. Сообщений о НР из аптечных организаций в этот период не поступало. Информация о НР направлена в базу данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора.

Большинство НР (65,5%) развились в результате длительного применения ЛС. Возникшие НР потребовали отмены ЛС в 92,5% случаев, а в 42,5% пациентам потребовалась дополнительная медикаментозная коррекция последствий НР. В большинстве случаев (56%) НР регистрировали на стационарном этапе лечения, реже (42%) – на амбулаторном этапе, еще реже (2%) НР были обусловлены применением ЛС для самолечения. В 70,5% случаев НР регистрировали при проведении комбинированной фармакотерапии, реже, в 29,5% случаев, – у пациентов, получавших монотерапию.

Результаты анализа структуры репортирования о случаях развития НР позволили установить, что 80% поступивших в РЦИПДЛ карт-извещений заполнено именно врачами – клиническими фармакологами. При отсутствии такой штатной должности в организации регистрировались только серьезные НР (как правило, с летальным исходом). На основании этого можно предположить, что количество предоставляемых медицинской организацией карт-извещений зависит от наличия/отсутствия в штате врача – клинического фармаколога, который систематически разъясняет медицинскому персоналу требования законодательства в области фармаконадзора, устанавливает степень достоверности причинно-следственной связи между возникновением НР и применением ЛС. Часть обязанностей врача медицинской организации – внесение сведений о НР в АИС Росздравнадзора – берут на себя специалисты РЦИПДЛ.

Другим важным путем получения сведений о НР или ОТЭ при применении лекарственного препарата являются обращения граждан в ТЦСККЛС по «горячей линии» в связи с сомнением в качестве ЛС (13,5% сообщений). В этом случае специалистом ТЦСККЛС заполняется карта-извещение, информация передается в РЦИПДЛ.

В РЦИПДЛ, кроме того, организован бесплатный консультационный прием граждан врачом – клиническим фармакологом по поводу побочного действия ЛС. При выявлении НР проводится врачебное расследование, заполняется карта-извещение. Наличие в составе ТЦСККЛС аккредитованной испытательной лаборатории

позволяет при необходимости провести лабораторную экспертизу качества подозреваемого ЛС с целью исключения связи возникшей НР с ненадлежащим качеством ЛС. После проведения испытаний предоставленного образца ЛС оформляется заключение врача – клинического фармаколога, содержащее информацию о наличии либо отсутствии связи возникновения побочного действия или ОТЭ с качеством лекарственного препарата. В случае если ЛС не соответствует требованиям нормативной документации по показателям «Подлинность», «Количественное определение», «Посторонние примеси» или другим и это позволяет предположить связь возникновения НР с качеством препарата, протокол испытаний передается в Росздравнадзор для принятия дальнейших решений, в том числе о приостановлении реализации данного ЛС.

При проведении анализа структуры НР, сообщения о которых поступили в 2019 г., установлено, что большая часть сообщений касалась психотропных (41%), противомикробных (20%), противоопухолевых ЛС (10%) и препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (8%). На долю препаратов, влияющих на обмен веществ, пришлось всего 4,5% сообщений, а на все остальные группы ЛС – 16,5% (рис. 2).

Преобладание сообщений о возникновении НР на фоне применения психотропных средств объясняется активностью и высокой профессиональной ответственностью врачей БУЗОО «Клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Солодниковой» г. Омска. Преимущественно это сообщения, касающиеся использования антипсихотических препаратов (73% от всех сообщений о НР при применении психотропных препаратов). Большинство зарегистрированных НР относилось к типу А (предсказуемые дозозависимые реакции) и было обусловлено фармакологическим действием препаратов.

При применении противомикробных ЛС преобладали НР, возникшие при применении β-лактамовых антибиотиков, на их долю пришлось 45%. В подавляющем большинстве случаев зарегистрированные НР относились к типу В (непредсказуемые дозозависимые реакции) и проявлялись реакциями гиперчувствительности немедленного типа, что связано с высоким аллергенным потенциалом ЛС этой группы. На втором месте были сообщения о НР при использовании противотуберкулезных ЛС (35% от всех сообщений о НР при применении



Рис. 2. Группы лекарственных средств, при применении которых зарегистрированы нежелательные реакции (данные Регионального центра по изучению побочных действий лекарств Омской области, 2019 г.)

Fig. 2. Groups of medicinal products with reported adverse reactions (according to the data of the Regional Centre for the Study of Side Effects of Drugs, Omsk region, 2019)

антимикробных препаратов), что может быть связано с высокой распространенностью данной патологии в Омской области и необходимостью проведения активной комбинированной терапии пациентов.

Большое количество сообщений о НР на фоне применения противоопухолевых средств (10%) в основном связано с активностью врачей БУЗОО «Клинический онкологический диспансер» г. Омска. Все зарегистрированные НР относились к типу В. Сообщения о НР при применении средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы чаще всего относились к препаратам из группы гиполипидемических средств, а именно ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы – статинам и проявлялись повышением активности печеночных ферментов.

В 2019 г. в РЦИПДЛ не поступало спонтанных сообщений о НР из аптечных организаций – несмотря на то что в схеме сбора информации в Омской области предусмотрена такая возможность. Аналогичная ситуация была отмечена и другими исследователями [3]: если представители фарминдустрии (держатели регистрационных удостоверений лекарственных препаратов и юридические лица, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований) активно и эффективно участвуют в выявлении НР ЛС, то сотрудники аптечных организаций относятся к необходимости репортирования о случаях НР довольно формально.

Основной проблемой организации сбора информации о НР является недостаточная мотивация специалистов к сообщению о НР путем заполнения карт-извещений о НР.

По мнению экспертов [3, 4], низкая активность медицинских работников по сбору сведений обусловлена трудностью установления причинно-следственной связи между возникновением НР и фактом применения определенного ЛС, недостаточно полными и глубокими знаниями в сфере мониторинга безопасности ЛС, а также психологическими нюансами, в том числе опасениями навредить репутации медицинской организации, а иногда и фармацевтической компании, и, что немаловажно, отсутствием материальной заинтересованности в дополнительном объеме работы.

Следовательно, заполнение медицинскими организациями карт-извещений, их своевременное направление в Территориальный орган Росздравнадзора по Омской области и отражение содержащихся в них сведений, в том числе путем приобщения к Медицинской карте учетной формы № 025/у, является необходимым.

Также пунктом 3.11 Перечня оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи), утвержденным приложением к Порядку проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 № 231н, предусмотрено отсутствие в медицинской документации результатов обследований, осмотров, консультаций специалистов, дневниковых записей, позволяющих оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер,

условия предоставления медицинской помощи и провести оценку качества оказанной медицинской помощи.

То есть отсутствие в медицинской карте сведений из карты-извещения может быть выявлено в ходе контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения, проводимого страховыми медицинскими организациями.

Четкость критериев отбора случаев, о которых следует сообщать, простота процедуры и правильная мотивация, безусловно, являются основными факторами для решения этой проблемы. В Омской области проводится регулярная работа в этом направлении. Врач – клинический фармаколог РЦИПДЛ дважды в месяц в плановом порядке осуществляет выездное консультирование работников медицинских организаций с целью повышения уровня знаний медицинских работников в области фармаконадзора, их активности по сбору сведений о возникновении НР и качества заполнения карт-извещений. Клинический фармаколог регулярно выступает на врачебных и провизорских конференциях, совещаниях и круглых столах

в медицинских организациях. Кроме того, два раза в год в Омской области проводится заседание научного общества врачей – клинических фармакологов, где обсуждаются итоги работы РЦИПДЛ.

Выводы

1. На примере Омской области продемонстрирован успешный опыт организации деятельности по сбору информации о возникновении НР при применении ЛС.

2. Наличие в штатном расписании медицинской организации должности врача – клинического фармаколога, а также наличие «горячей линии» для пациентов по вопросам качества ЛС повышают эффективность сбора сведений о НР при применении ЛС.

3. Фармацевтические работники активно не вовлечены в систему сбора информации о НР и не репортируют об их возникновении. Важным направлением дальнейшего совершенствования организации сбора информации о возникновении НР при применении ЛС в Омской области является взаимодействие с сотрудниками аптечных учреждений, в том числе проведение дополнительных обучающих мероприятий для работников аптек.

Литература / References

1. Елохина ЕВ, Шукиль ЛВ, Скальский СВ. Особенности мониторинга побочных действий лекарств на региональном уровне. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2007;(5):35–9. [Elokhina EV, Shukil LV, Skalskiy SV. Features of monitoring for side effects of medicines at the regional level. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* = *Health Care Standardization Problems*. 2007;(5):35–9 (In Russ.)]
2. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. New York: Oxford University Press; 1991.
3. Сафиуллин РС, Крашенинников АЕ. Роль фармацевтов в совершенствовании системы фармаконадзора в России. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2018;(3):58–62. [Safullin RS, Krashennnikov AE. The role of pharmacists in improving the pharmacovigilance system in Russia. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennykh sredstv = Journal of Pharmaceuticals Quality Assurance Issues*. 2018;(3):58–62 (In Russ.)]
4. Хосева ЕН, Морозова ТЕ. Проблемные аспекты развития системы фармаконадзора в Российской Федерации на современном этапе (обзор). *Качественная клиническая практика*. 2013;(3):40–5. [Khoseva EN, Morozova TE. Problems of development of a pharmacovigilance in Russia at the present stage (review). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2013;(3):40–5 (In Russ.)]

Вклад авторов. Л.В. Шукиль – идея исследования, сбор и анализ данных литературы, анализ данных карт-извещений, формулировка выводов, написание и редактирование текста рукописи; С.Г. Фоминых – анализ данных литературы, нормативных документов, анализ данных карт-извещений; В.А. Ахмедов – сбор и анализ данных литературы, анализ данных карт-извещений, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Т.И. Перепичкина – сбор и анализ данных литературы, анализ данных карт-извещений.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Ludmila V. Shukil—elaboration of the study idea, collection and analysis of literature data, analysis of ADR reporting forms, formulation of conclusions, writing and editing of the text of the manuscript; Stella G. Fominykh—analysis of literature data and regulatory documents, analysis of ADR reporting forms; Vadim A. Akhmedov—collection and analysis of literature data, analysis of ADR reporting forms, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript for publication; Tatyana E. Perepichkina—collection and analysis of literature data, analysis of ADR reporting forms.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шукиль Людмила Владимировна, д-р фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-0734>
shukil2013@yandex.ru

Фоминых Стелла Геннадьевна, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5575-4083>
stella_fominyh@mail.ru

Ахмедов Вадим Адильевич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>
v_akhmedov@mail.ru

Перепичкина Татьяна Евгеньевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3060-2235>
perepichkina1989@mail.ru

Ludmila V. Shukil, Dr. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-0734>
shukil2013@yandex.ru

Stella G. Fominykh, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5575-4083>
stella_fominyh@mail.ru

Vadim A. Akhmedov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>
v_akhmedov@mail.ru

Tatyana E. Perepichkina.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3060-2235>
perepichkina1989@mail.ru

Статья поступила 21.01.2022

После доработки 13.05.2022

Принята к печати 30.08.2022

Article was received 21 January 2022

Revised 13 May 2022

Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.065:615.33:616.61-002.1
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>



Оригинальная статья | Original article



Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма

Н.Ю. Вельц^{1,✉}, Е.О. Журавлева¹, Г.В. Кутехова¹, Н.В. Терешкина¹, А.О. Ловкова¹, К.В. Горелов², В.А. Поливанов³, С.М. Гюлахмедова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109012, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Вельц Наталья Юрьевна velts@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Нежелательные реакции (НР) регистрируются на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата. Выявление новых НР в пострегистрационном периоде происходит преимущественно с помощью сигналов. Для проведения оценки сигнала и установления причинно-следственной связи между НР и подозреваемым лекарственным препаратом необходимо провести экспертную оценку силы и качества сигнала.

Цель работы: анализ информации из обращения, поступившего в регуляторные органы Российской Федерации, на предмет выявления возможной причинно-следственной связи развития у пациента острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона и с основным заболеванием пациента – болезнью Лайма.

Материалы и методы: проведен анализ обращения, поступившего от пациента в Министерство здравоохранения Российской Федерации в 2022 г., о развитии тубулоинтерстициального нефрита при лечении болезни Лайма цефтриаксоном. При определении степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат–НР» использован алгоритм Наланжо.

Результаты: результаты анализа литературы и информации спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, свидетельствуют о возможной взаимосвязи нарушения функции почек как с применением цефтриаксона, так и с основным заболеванием пациента (болезнь Лайма). Цефтриаксон является потенциально нефротоксичным препаратом, его применение вызывает преимущественно поражение канальцевого аппарата почек. Развитие болезни Лайма также может сопровождаться поражением почек, которое клинически проявляется как быстро прогрессирующее и фатальное повреждение клубочков.

Выводы: степень достоверности причинно-следственной связи между применением цефтриаксона и развитием тубулоинтерстициального нефрита у пациента, который обратился с сообщением в регуляторные органы, определена как «возможная». Однако имеющейся информации недостаточно для выявления определенной взаимосвязи между поражением почек и применением этого препарата. Необходим дальнейший мониторинг подобных случаев с целью минимизации рисков развития данной патологии при лечении цефтриаксоном.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; цефтриаксон; цефалоспорины; спонтанное сообщение; почечная недостаточность; тубулоинтерстициальный нефрит; болезнь Лайма; клещевой боррелиоз

Для цитирования: Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В., Терешкина Н.В., Ловкова А.О., Горелов К.В., Поливанов В.А., Гюлахмедова С.М. Анализ причин нарушения функции почек при проведении антибиотикотерапии у пациента с болезнью Лайма. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):259–268. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>

Analysis of the Causes for Renal Dysfunction during Antibiotic Therapy in a Patient with Lyme Disease

N.Yu. Velts^{1,✉}, E.O. Zhuravleva¹, G.V. Kutekhova¹, N.V. Tereshkina¹, A.O. Lovkova¹, K.V. Gorelov², V.A. Polivanov³, S.M. Gyulakhmedova¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal Service for Surveillance in Healthcare, 4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109074, Russian Federation

³ Information and Methodological Center for Expert Evaluation, Recording and Analysis of Circulation of Medical Products, 4/1 Slavyanskaya Sq., Moscow 109012, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Nataliya Yu. Velts** velts@expmed.ru

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) are recorded throughout the lifecycle of a medicinal product. In the post-marketing period, new ADRs are primarily identified via drug safety signals. In order to assess a signal and establish causality between an adverse drug reaction and a suspected medicinal product, it is necessary to evaluate the signal strength and quality.

The aim of the study was to analyse the information submitted to Russian regulatory authorities by a patient and check it for a potential causal association of acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) with the use of ceftriaxone and with the patient's principal diagnosis, Lyme disease.

Materials and methods: the authors analysed the patient's submission received by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2022 with a complaint that the treatment of Lyme disease with ceftriaxone had caused ATIN. The probability of a causal relationship between the medicinal product and the ADR was evaluated using the Naranjo algorithm.

Results: according to the review of literature and the spontaneous reports collected in Pharmacovigilance 2.0, the database in the Automated Information System of the Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare, both ceftriaxone and the underlying condition (Lyme disease) may cause renal abnormalities. Ceftriaxone is potentially nephrotoxic; it mainly affects the tubular system of the kidneys. Borreliosis may cause kidney damage as well; such damage manifests clinically as rapidly progressing and fatal damage to the glomeruli.

Conclusions: the probability of a causal relationship between the development of ATIN in the complainant and the use of ceftriaxone was categorised as "possible". However, the information available did not allow for establishing a definite relationship between kidney damage and the use of the medicinal product. Further monitoring of similar cases is necessary to minimise the risks of developing this pathology during treatment with ceftriaxone.

Key words: pharmacovigilance; adverse drug reactions; ceftriaxone; cephalosporins; spontaneous report; kidney failure; tubulointerstitial nephritis; Lyme disease; tick-borne borreliosis

For citation: Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V., Tereshkina N.V., Lovkova A.O., Gorelov K.V., Polivanov V.A., Gyulakhmedova S.M. Analysis of the causes for renal dysfunction during antibiotic therapy in a patient with Lyme disease. *Безопасность и риск фармакотерапии = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):259–268. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-259-268>

Введение

В настоящее время появилось больше возможностей для пациентов, чтобы сообщить о возникших осложнениях и своем состоянии после применения лекарственного препарата (ЛП) не только лечащему врачу, но и в регуляторные органы. Нередки случаи, когда пациенты самостоятельно передают информацию о нежелательных реакциях (НР) посредством современных средств связи как держателю регистрационного удостоверения, так и непосредственно в Министерство здравоохранения и другие надзорные органы. Сотрудники регуляторных органов оперативно реагируют на подобные обращения, что позволяет выявить редкие и неизвестные ранее НР.

Нежелательные реакции регистрируются на всех этапах жизненного цикла лекарственного препарата, особенно характерно это для редких НР, которые не могут быть выявлены в ходе клинических исследований на дорегистрационном этапе. В пострегистрационном периоде выявление новых НР происходит прежде всего с помощью сигналов. Формирование сигнала происходит как при обнаружении информации в нескольких сообщениях по безопасности, так и при наличии одного хорошо описанного случая с подтвержденной высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, особенно при развитии тяжелой НР [1].

Первичный сбор информации об отсутствии терапевтической эффективности либо информации о НР, вызванной определенным ЛП, в Российской Федерации осуществляется чаще всего лечащим врачом, который выявляет данную реакцию самостоятельно или по сообщению от пациента. Извещение о НР может быть отправлено от медицинской организации, в которой осуществлялось лечение пациента, а также пациент вправе отправить заполненное извещение самостоятельно. Все сообщения подвергаются тщательному анализу и при необходимости инициируются дополнительные исследования, а в ряде случаев информация вносится в соответствующие разделы инструкции по медицинскому применению [2].

Для оценки сигнала необходимо решить вопрос о его силе и качестве, изучить всю доступную информацию для установления причинно-следственной связи между НР и подозреваемым ЛП [1].

Существенное место среди сигнальных сообщений занимают НР, связанные с развитием поражения почек в результате антибиотикотерапии.

Цель работы – анализ информации из обращения, поступившего в регуляторные органы Российской Федерации, на предмет выявления возможной причинно-следственной связи развития у пациента острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона и с основным заболеванием – болезнью Лайма.

Материалы и методы

Проведен анализ информации из обращения, поступившего в Министерство здравоохранения Российской Федерации в 2022 г. от пациента мужского пола, 45 лет, который сообщил, что в декабре 2019 г. он получал внутривенно препарат с МНН цефтриаксон для лечения болезни Лайма. По данным, содержащимся в обращении, после проведения курса лечения (в течение 14 сут) у пациента отмечены сильные ноющие боли в поясничной области, уменьшение суточного диуреза с 3 до 1 л мочи в сутки, снижение скорости клубочковой фильтрации со 133 до 112 мл/мин, повышение уровня протеинурии и нарастание астении. У пациента был диагностирован тубулоинтерстициальный нефрит, который впоследствии вызвал хроническую почечную недостаточность 1-й степени.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между применением указанного ЛП и возникшей впоследствии НР был изучен вопрос о возможном развитии острого тубулоинтерстициального нефрита не только вследствие применения цефтриаксона, но также как осложнения основного заболевания (болезнь Лайма) с использованием информационно-аналитических методов. Проведен поиск и анализ литературы в базах данных PubMed®, eLYBRARY, а также ретроспективный анализ информации спонтанных сообщений, поступивших в российскую базу данных «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора. Критерием включения сообщений в исследование являлось наличие в них информации о развитии поражения почек при применении цефтриаксона и/или при болезни Лайма. При определении степени достоверности причинно-следственной связи был использован алгоритм Наранжо¹.

¹ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. М.; 2008.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования нами был рассмотрен вопрос о возможной взаимосвязи развития острого тубулоинтерстициального нефрита с применением цефтриаксона.

Антибиотики цефалоспоринового ряда (ЦФ) применяются в медицине с середины XX века [3, 4]. Особенности их фармакокинетики являются способность легко проникать в интерстициальную жидкость и преимущественная элиминация из организма почками (особенно у новорожденных – до 70%), что является причиной потенциальной нефротоксичности препаратов этой группы. При этом нефротоксичность большинства ЦФ проявляется только при применении в высоких дозах. Однако некоторые препараты, такие как цефалоридин и цефалоглицин (I поколение ЦФ), вызывают поражение почек в терапевтических дозах, но при длительном применении. Кроме того, нефротоксичность может определяться механизмом элиминации, в частности длительностью периода полувыведения. Основная часть ЦФ выводится из организма с помощью клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции и, соответственно, характеризуется коротким периодом полувыведения (1–2 ч). Особое положение занимает цефтриаксон (III поколение), в механизме выведения которого отсутствует тубулярная секреция, а период полувыведения составляет 8–9 ч. Вместе с тем многие авторы отмечают низкую нефротоксичность цефтриаксона и других ЦФ III поколения: нарушения со стороны почек при применении препарата развиваются менее чем в 5% случаев [3, 5–8].

Возможно усиление нефротоксичности ЦФ при одновременном использовании с другими ЛП [3, 8]. Патогенез НР при лекарственном взаимодействии может быть связан и с разными механизмами повреждающего почки действия препаратов. Например, иммуноопосредованный тип повреждения интерстиция почек при применении цефтриаксона может усиливаться прямым типом повреждения с некрозом части клеток проксимальных канальцев почки в результате действия аминогликозидов [3, 9, 10]. Нефротоксичность ЦФ может усиливаться при наличии у пациента сердечно-сосудистых заболеваний, абсолютного или относительного дефицита объема циркулирующей крови, диабета I или II типа, почечной патологии [3].

Таким образом, по данным литературы цефтриаксон является потенциально нефротоксичным, его применение вызывает

преимущественно поражение канальцевого аппарата почек. Вышесказанное не позволяет полностью исключить применение цефтриаксона как возможную причину развития болезни почек в рассматриваемом случае.

На следующем этапе был проведен анализ сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора. Были выявлены 3 сообщения о развитии такой НР, как «тубулоинтерстициальный нефрит», при использовании ЦФ. В двух из них у пациентов на момент применения препарата уже имелись нарушения функции почек разной степени тяжести. Третий случай – это анализируемое нами сообщение о возникновении тубулоинтерстициального нефрита при лечении болезни Лайма цефтриаксоном.

Кроме того, в базе данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора было выявлено 7 сообщений о возможной взаимосвязи развития почечной недостаточности с приемом цефтриаксона. При анализе информации 3 сообщений такая связь была исключена репортерами, а в 4 случаях оценка индивидуальной роли цефтриаксона в развитии почечной недостаточности была затруднена ввиду наличия альтернативных причин: коморбидной патологии (анамнез одной пациентки, например, включал сахарный диабет II типа с периферической нейропатией, хроническую болезнь почек) и иных подозреваемых ЛП, принимаемых одновременно.

Например, в одном из вышеуказанных случаев имелась информация, что пациент поступил в стационар со спутанностью сознания, ночной потливостью и головной болью, было назначено лечение кларитромицином (дата начала и окончания терапии неизвестна). Спустя время (период неизвестен) пациент был госпитализирован повторно по поводу множественных абсцессов головного мозга, и были назначены амоксициллин и цефтриаксон. Через 2 сут после госпитализации у него диагностировали острое повреждение почек. При подозрении на медикаментозное острое повреждение почек прием антибиотиков был прекращен, после чего функция почек нормализовалась. В последующие дни (период неизвестен) прием цефтриаксона был возобновлен, а также был добавлен метронидазол. Впоследствии цефтриаксон был заменен на ванкомицин и повторно не назначался. Через пять недель пациент был госпитализирован с генерализованной эритемой, одышкой, лихорадкой (39,9 °C), желтухой и биохимическими маркерами поражения печени.

У пациента продолжалась прогрессия полиорганной недостаточности. Несмотря на проводимое лечение, клиническая ситуация быстро ухудшалась, что привело к летальному исходу. В данном случае, учитывая, что пациент прошел последовательное лечение несколькими антибактериальными препаратами до возникновения указанного события, трудно установить исключительную причинно-следственную связь с любым из подозреваемых препаратов, в том числе с цефтриаксоном, но и исключить полностью наличие связи в таких случаях, когда есть взаимосвязь событий по времени, невозможно. Трудности при проведении анализа и установлении причинно-следственной связи между воздействием ЛП и развившимся событием также могут быть связаны с низким качеством заполнения карты-извещения, в которой часто отсутствуют точные даты развития осложнений, временные промежутки проведения терапии теми или иными ЛП и логическая последовательность развивающихся событий.

В международной базе данных Всемирной организации здравоохранения *VigiBase* также имеются сообщения о НР со стороны почек и мочевыводящих путей при применении ЦФ. По данным Е.Ю. Демченковой и соавт. [2], в период с 1968 по август 2020 г. количество таких НР составило 0,18%.

Далее мы провели анализ данных литературы для изучения возможности развития тубулоинтерстициального нефрита как последствия болезни Лайма или клещевого системного боррелиоза. Болезнь Лайма представляет собой природно-очаговое трансмиссивное инфекционное заболевание, вызываемое спирохетами *Borrelia burgdorferi sensu lato* [11]. Характеризуется развитием кольцевидной эритемы в месте их проникновения в организм, лихорадкой, а также полисистемными поражениями (нервной системы, сердца, опорно-двигательного аппарата). Болезнь Лайма передается человеку при укусах инфицированных клещей рода *Ixodes*, которые обеспечивают циркуляцию возбудителя в природных очагах [12]. В эпидемический сезон 2021 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более 430 тыс. случаев обращений по поводу присасывания клещей (в 2020 г. — более 460 тыс.), и в 3068 из них был зарегистрирован клещевой боррелиоз, что составило 2,09 на 100 тыс. населения². В течение последних десяти лет число обращений по поводу укусов

клещей остается довольно постоянным и составляет в среднем 340 тыс. случаев в год.

Заболевание имеет три стадии развития [13–19]. Локальная (I) стадия характеризуется внедрением боррелий и их размножением в месте присасывания клеща, а также развитием патологического процесса в месте проникновения возбудителя, выраженными воспалительно-аллергическими реакциями (мигрирующая эритема), развитием лимфаденита и общетоксическим синдромом.

Стадия диссеминации (II) характеризуется распространением боррелий во внутренние органы с поражением сердца, суставов, нервной системы и т.д. При этом последовательно происходит активация Т-клеточного, а затем — В-клеточного иммунного ответа, что, в свою очередь, приводит к образованию антител класса М и G. При неправильно выбранной тактике лечения запускается механизм длительной выработки иммуноглобулинов (Ig) IgM и IgG, происходит расширение спектра антител к антигенам возбудителя, а также повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые накапливаются в органах и вызывают в них дистрофические и воспалительные изменения. Поражения нервной системы клинически проявляются развитием серозного менингита, миелополирадикулоневрита. Также могут наблюдаться нарушения сна, эмоциональные расстройства, нарушения концентрации внимания и памяти, которые сохраняются на протяжении нескольких месяцев. Не менее чем у половины пациентов частым проявлением неврологических расстройств являются невриты черепных нервов. Параллельно с поражением нервной системы происходит возникновение на коже вторичных кольцевых эритем, уртикальной сыпи, диффузных эритем, эритематозной сыпи на ладонях. Поражения сердца при боррелиозе (Лайм-кардит) сопровождаются блокадой проводящей системы сердца, панкардитом, перикардитом и др. [18]. В ряде случаев клинические проявления II стадии болезни Лайма сопровождаются поражением опорно-двигательного аппарата, что проявляется развитием артралгий, миозитов, артритов с преимущественным поражением плечевых, локтевых или коленных суставов [16].

Хроническая (III) стадия болезни Лайма характеризуется остеопорозом, истощением и утратой хряща. В организме человека боррелии могут сохраняться более 10 лет. В качестве

² О результатах мониторинга за эпидемиологической ситуацией по инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, в эпидемический сезон 2021 года. https://www.rosпотреbnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=19661

возможных причин длительного перехода возбудителя в хроническую форму можно рассматривать антигенную гетерогенность боррелий, способность к изменению антигенной структуры, торможение комплементзависимого фагоцитоза, трансформацию боррелий в L-формы и образование цист [19].

Поражение почек при боррелиозе (более известное как нефрит Лайма), которое клинически проявляется как быстро прогрессирующее и фатальное повреждение клубочков, первоначально описывалось только в ветеринарии при выявлении данной патологии у собак. Случай развития мембранопролиферативного гломерулонефрита, вторичного по отношению к болезни Лайма, у человека впервые описан Б.Д. Келли и соавт. в 1999 г. [20]. При проведении настоящего исследования нами было обнаружено описание 9 случаев нарушений функции почек, достоверно связанных с боррелиозом [20–28]. Поражение почек при болезни Лайма являются следствием воспалительной реакции после контакта с *Borrelia burgdorferi*. Предполагается, что защитная реакция иммунной системы против антигенов возбудителя может приводить к повреждению почечной ткани по трем вероятным патофизиологическим механизмам: отложение ЦИК или формирование их *in situ* после имплантации антигена в гломерулярную мембрану, удлинение экспрессии CD80 (B7-1) подоцитами и воспалительная инфильтрация почечного интерстиция. Согласно представленной информации, при боррелиозе в почках человека преимущественно происходит поражение клубочков.

С. Гуйе и соавт. указывают, что нефропатия, ассоциированная с отложениями ЦИК, является наиболее часто встречающейся гистологической формой болезни Лайма [29]. Данный механизм нарушения функции почек был идентифицирован в 6 из 9 обнаруженных в литературных источниках описаний случаев развития нефрита Лайма: диагностировано три случая мембранопролиферативного гломерулонефрита I типа (один из них связан с криоглобулинемией II типа), один случай экстрамембранозного и два случая эндокапиллярного гломерулонефрита. В оставшихся трех сообщениях механизм повреждения почек установлен не был.

В 2011 г. S.R. Voggs был описан случай возникновения почечной недостаточности, вызванной применением цефтриаксона, при лечении артрита Лайма у 11-летней девочки [30]. Пациентка обратилась к врачу с жалобами на отек и утреннюю скованность левого

коленного сустава в течение 3 последних недель. За 6 мес. до этого был эпизод с укусом клеща. До настоящего времени развитие ребенка протекало без особенностей, данные о наличии сопутствующей патологии отсутствовали. При обследовании в левом коленном суставе выявлен выпот, сопровождающийся местным повышением температуры кожных покровов и гиперемией. Был произведен артроцентез сустава, при анализе выпотной жидкости отмечен повышенный уровень лейкоцитов и эритроцитов. При анализах крови выявлены повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка. Анализ на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор отрицательный. Выявлены антитела (IgM, IgG) к антигенам боррелий в диагностических титрах. Учитывая наличие в анамнезе укуса клеща в эндемичном по болезни Лайма районе и положительные результаты анализа на наличие антител к антигенам боррелий, был поставлен диагноз «болезнь Лайма». Назначено лечение цефтриаксоном.

Через 7 сут после начала терапии пациентка пожаловалась на лихорадку (39 °С), озноб и усиливающуюся боль в колене, которые возникали сразу после инфузии цефтриаксона. Через 5 сут добавились такие симптомы, как рвота, боль в животе, диарея, анорексия. Ребенок был госпитализирован, применение цефтриаксона прекращено. При обследовании в больнице обнаружено наличие анемии, повышение уровня лактатдегидрогеназы. Отмечались повышение центрального компонента системы комплемента (C3), белка острой фазы воспаления и положительный иммунологический тест определения полиспецифических агглютининов, который используется при подозрении на гемолитическую анемию. Биопсия выявила пигментиндуцированный острый канальцевый некроз гемоглобинового типа. Клубочки почек оставались интактными. Результаты проведенной биопсии позволили провести дифференциальную диагностику с изменениями, характерными для специфического поражения почек при болезни Лайма, при котором наблюдается преимущественное поражение клубочкового аппарата. Результаты лабораторных исследований, ультразвукового исследования почек, которое показало слабую дифференцировку коркового и мозгового вещества, а также биопсия свидетельствовали о том, что быстро снижающийся уровень гемоглобина и почечная недостаточность были индуцированы применением цефтриаксона. Данные анамнеза и проведенных исследований убедительно

показали, что выявленная у ребенка патология является цефтриаксон-индуцированным поражением почек.

Через 14 сут после госпитализации и отмены цефтриаксона почечные функции у ребенка улучшились, а дальнейшее применение доксициклина в течение 28 сут позволило достичь полного излечения артрита коленного сустава.

Таким образом, информация, обнаруженная нами при анализе спонтанных сообщений, поступивших в базы данных НР, и источников литературы свидетельствует о том, что развитие почечной патологии может быть ассоциировано как с применением ЦФ, в частности цефтриаксона, так и с прогрессированием болезни Лайма.

На заключительном этапе при анализе сообщения, поступившего от пациента, был применен алгоритм Наранжо, состоявший из ответов на десять вопросов, каждый из которых имел определенный вес, учитываемый при подведении итогов³. Категории степени достоверности причинно-следственной связи определяют по суммарному числу баллов. Сумма в 9 и более баллов указывает на определенную степень достоверности взаимосвязи, 5–8 баллов – на вероятную взаимосвязь, 1–4 балла говорят о возможной связи с применяемым ЛП.

При оценке сообщения нами были получены следующие результаты.

1. Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР: +1.

2. НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства: +2.

3. Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота: 0.

4. Возобновилась ли НР после повторного введения препарата: 0.

5. Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НР: –1.

6. Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические: 0.

7. Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения: 0.

8. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах: 0.

9. Была ли НР подтверждена объективно: +1.

10. Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо: 0.

Согласно алгоритму Наранжо, степень достоверности определена как «возможная» (+3). Поскольку данное сообщение было отправлено в регуляторные органы самим пациентом, выяснить, какие именно структуры почки были поражены, сделать однозначный вывод о причинах поражения почек и, следовательно, принять какие-либо административно-правовые решения (инициация клинического исследования, внесение информации в инструкцию по медицинскому применению, отзыв ЛП с фармацевтического рынка и др.) в этой связи не представилось возможным.

Заключение

Результаты анализа данных литературы и спонтанных сообщений, поступивших в отечественную и международную базу данных НР, свидетельствуют о том, что развитие почечной патологии может быть ассоциировано как с применением ЦФ, в частности цефтриаксона, так и с прогрессированием болезни Лайма. Проведенный экспертный анализ информации из обращения пациента позволил определить степень достоверности причинно-следственной связи между применением цефтриаксона и развитием острого тубулоинтерстициального нефрита как «возможную». Имеющейся информации недостаточно для принятия каких-либо административно-правовых решений, однако представленный случай можно рассматривать как сигнальный. В связи с этим необходим дальнейший мониторинг случаев поражения почек при применении цефтриаксона с целью минимизации рисков развития данной патологии.

Литература / References

1. Логиновская ОА, Романов БК, Колбин АС, Ястребова Н, Доморощенко КВ, Колбатов ВП и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре. *Качественная клиническая практика*. 2017;(3):38–42. [Loginovskaya OA,

Romanov BK, Kolbin AS, Yastrebova N, Domoroshchenkov KV, Kolbatov VP, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2017;(3):38–42 (In Russ.)]

³ Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2008.

2. Демченкова ЕЮ, Городецкая ГИ, Мазеркина ИА, Журавлева МВ, Казаков АС, Городецкий МВ и др. Актуальные вопросы выявления и мониторинга нежелательных реакций при применении цефалоспориновых антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(1):34–42. [Demchenkova EYu, Gorodetskaya GI, Mazerkina IA, Zhuravleva MV, Kazakov AS, Gorodetskiy MV, et al. Major aspects of detection and monitoring of adverse reactions associated with cephalosporin antibiotic treatment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(1):34–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-1-34-42>
3. Постников СС. Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия*. 2008;87(2):111–6. [Postnikov SS. Toxic effects of antibiotics. *Pediatriya = Pediatrics*. 2008;87(2):111–6 (In Russ.)]
4. Nakajima S. The origin of cephalosporins. *Yaku-shigaku Zasshi*. 2003;37(2):119–27 (In Japanese). PMID: 12755121.
5. Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The mechanism of drug nephrotoxicity and the methods for preventing kidney damage. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6109. <https://doi.org/10.3390/ijms22116109>
6. Рафальский ВВ. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. *РМЖ*. 2000;(3):110. [Rafalsky VV. Adverse drug reactions and interactions in antibiotic therapy for urinary tract infections. *RMZh = RMJ*. 2000;(3):110 (In Russ.)]
7. Elsayed MG, Elkomy AA, Gaballah MS, Elbadawy M. Nephrotoxicity of cefepime: a new cephalosporin antibiotic in rats. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):33–8. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.124419>
8. Bui T, Preuss CV. *Cephalosporins*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31855361
9. Асецкая ИЛ. Взаимодействие антибиотиков с препаратами других лекарственных групп. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2003;(4):20–3. [Asetskaya IL. Interaction of antibiotics with medicinal products of other classes. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya = Atmosphere. Pulmonology and Allergology*. 2003;(4):20–3 (In Russ.)]
10. Лукьянова ЕМ. Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных. *Педиатрическая фармакология*. 2003;1(4):33–41. [Lukyanova EM. Antibiotic nephrotoxicity in neonates. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2003;1(4):33–41 (In Russ.)]
11. Скрипченко НВ, Балинова АА. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012;4(2):5–14. [Skrpichenko NV, Balinova AA. Current knowledge of Lyme disease's pathogenesis. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2012;4(2):5–14 (In Russ.)]
12. Зверева НН, Шакарян АК, Сайфуллин РФ, Россина АЛ, Ртищев АЮ, Белялетдинова ИХ. Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей. *Детские инфекции*. 2017;16(1):27–31. [Zvereva NN, Shakaryan AK, Sayfullin RF, Rossina AL, Rtishchev AYu, Belyaletdinova IKh. Current state of tick-borne borreliosis (Lyme disease) in children. *Detskie infektsii = Children Infections*. 2017;16(1):27–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-27-31>
13. Ющук НД, Кареткина ГН. Клинико-эпидемиологические особенности Лайм-боррелиоза. *Врач*. 2004;(2):24–31. [Yushchuk ND, Karetkina GN. Clinical and epidemiological features of Lyme borreliosis. *Vrach = Physician*. 2004;(2):24–31 (In Russ.)]
14. Безбородов НГ, Половинкина НА, Попова СП. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезни Лайма). *Земский врач*. 2013;(3):32–5. [Bezborodov NG, Polovinkina NA, Popova SP. Clinical features of the localized stage of tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Zemskiy vrach = Country Physician*. 2013;(3):32–5 (In Russ.)]
15. Блажняя ЛП, Авдеева МГ, Мошкова ДЮ. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):73–89. [Blazhnyaya LP, Avdeeva MG, Moshkova DYu. Clinical mimics and diagnostic challenges in tick-borne borreliosis: a systematic review. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):73–89 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>
16. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020;369:m1041. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1041>
17. Корсунская ИМ, Гусева СД, Невозинская ЗА. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза в практике врача-дерматовенеролога. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016;15(4):80–7. [Korsunskaya IM, Guseva SD, Nevozhinskaya ZA. Differential diagnosis of Lyme borreliosis in dermatological practice. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2016;15(4):80–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma201615480-86>
18. Robinson ML, Kobayashi T, Higgins Y, Calkins H, Melia MT. Lyme carditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):255–68. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.003>
19. Сумливая ОН, Воробьева НН, Каракулова ЮВ. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2014;6(4):27–32. [Sumlivaya ON, Vorobyeva NN, Karakulova YuV. Postinfectious syndrome of convalescentsixodes tick-borne borreliosis. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2014;6(4):27–32 (In Russ.)]
20. Kelly B, Finnegan P, Cormican M, Callaghan J. Lyme disease and glomerulonephritis. *Ir Med J*. 1999;92(5):372. PMID: 10522080
21. Mc Causland FR, Niedermaier S, Bijol V, Renne HG, Choi ME, Forman JP. Lyme disease-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):3054–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr335>

22. Kirmizis D, Efstratiadis G, Economidou D, Diza-Mataftsi E, Leontsini M, Memmos D. MPGN secondary to LYME disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(3):544–51. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.11.014>
23. Rawal B, Rovner L, Thakar C, Pollock J. MPGN and nephrotic syndrome (NS) secondary to Lyme disease (LD). *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):A83. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.02.231>
24. Papineni P, Doherty T, Pickett T, Toth T, Bodana P. Membranous glomerulonephritis secondary to *Borrelia burgdorferi* infection presenting as nephrotic syndrome. *NDT Plus.* 2010;3(1):105–6. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp160>
25. Schneider CA, Wiemer J, Seibt-Meisch S, Brückner W, Amann K, Scherberich JE. *Borrelia* and nephropathy: cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis responsive to doxycyclin in active Lyme disease. *Clin Kidney J.* 2013;6(1):77–80. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs149>
26. Florens N, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Valour F, Kanitakis J, Rabeyrin M, Juillard L. Chronic Lyme borreliosis associated with minimal change glomerular disease: a case report. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0462-4>
27. Rolla D, Conti N, Ansaldo F, Panaro L, Lusenti T. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev.* 2013;3(1):17–20. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.07>
28. Kwiatkowska E, Gotembiewska E, Ciechanowski K, Kędzierska K. Minimal-change disease secondary to *Borrelia burgdorferi* infection. *Case Rep Nephrol.* 2012;2012:294532. <https://doi.org/10.1155/2012/294532>
29. Gueye S, Seck SM, Kane Y, Tosi PO, Dahri S, Kounde C, et al. La néphrite de Lyme chez l'homme: bases physiopathologiques et spectre lésionnel rénal [Lyme nephritis in humans: Physiopathological bases and spectrum of kidney lesions]. *Nephrol Ther.* 2019;15(3):127–35 (In French). <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.09.004>
30. Boggs SR, Cunnion KM, Raafat RH. Ceftriaxone-induced hemolysis in a child with Lyme arthritis: a case for antimicrobial stewardship. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1289–92. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1570>

Вклад авторов. Н.Ю. Вельц – идея, планирование, разработка дизайна исследования, сбор и систематизация данных литературы, анализ результатов, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; Е.О. Журавлева – анализ и интерпретация сообщений в базе «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Г.В. Кутехова – анализ сообщения, поступившего в Министерство здравоохранения Российской Федерации, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Н.В. Терешкина – систематизация материала по нефротоксичности цефалоспоринов, обобщение результатов, формулировка выводов; А.О. Ловкова – систематизация информации о болезни Лайма, редактирование текста рукописи; К.В. Горелов – анализ базы «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, анализ результатов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; В.А. Поливанов – анализ результатов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; С.М. Гюлахмедова – анализ и систематизация информации о случаях поражения почек при болезни Лайма, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions. Nataliya Yu. Velts—elaboration of the study idea and design, planning of the study, collection and systematisation of literature data, analysis of the results, writing and editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Evgeniya O. Zhuravleva—analysis and interpretation of safety reports in the Pharmacovigilance 2.0 database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Galina V. Kutekhova—analysis of the complaint received by the Ministry of Health of the Russian Federation, editing of the text of the manuscript, formulation of conclusions; Nataliya V. Tereshkina—systematisation of the material on nephrotoxicity of cephalosporins, consolidation of the results, formulation of conclusions; Alina O. Lovkova—systematisation of the information on Lyme disease, editing of the text of the manuscript; Kirill V. Gorelov—analysis of the Pharmacovigilance 2.0 database of the Federal Service for Surveillance in Healthcare, analysis of the results, approval of the final version of the manuscript for publication; Vitaliy A. Polivanov—analysis of the results, approval of the final version of the manuscript for publication; Safiya M. Gyulakhmedova—analysis and systematisation of information on cases of renal damage in Lyme disease, editing of the text of the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Н.Ю. Вельц является ответственным секретарем редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Nataliya Yu. Velts is the Executive Secretary of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Журавлева Евгения Олеговна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Кутехова Галина Викторовна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Терешкина Наталия Васильевна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Ловкова Алина Олеговна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaaao@expmed.ru

Горелов Кирилл Витальевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Поливанов Виталий Анатольевич.

SPIN-код: 1699-3254

Гюлахмедова Сафия Мирзабековна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Статья поступила 14.06.2022

После доработки 17.08.2022

Принята к печати 30.08.2022

Nataliya Yu. Velts, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>
velts@expmed.ru

Evgeniya O. Zhuravleva.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5165-3808>
gyravleva@expmed.ru

Galina V. Kutekhova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-0307>
kutekhova@expmed.ru

Nataliya V. Tereshkina, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6932-4965>
tereshkina@expmed.ru

Alina O. Lovkova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2104-5289>
lovkovaaao@expmed.ru

Kirill V. Gorelov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5751-3347>

Vitaliy A. Polivanov.

SPIN-code: 1699-3254

Safiya M. Gyulakhmedova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9416-8135>
giulakhmedovapm@expmed.ru

Article was received 14 June 2022

Revised 17 August 2022

Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.035.7:615.036.8
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>



Оригинальная статья | Original article



Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ

К.И. Карноух[✉], Н.Б. Лазарева

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Карноух Константин Игоревич comefl@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Частота развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), у пациентов с COVID-19 не превышает 15%. Однако у пациентов в критическом состоянии этот показатель может достигать 50%, а уровень летальности — превышать 50%. Поэтому крайне важным является проведение эффективной антибактериальной терапии у данной категории пациентов.

Цель работы: оценка рациональности антибактериальной терапии пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19, а также анализ своевременности проведения и достаточности объема микробиологической и лабораторной диагностики у данных пациентов.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт стационарных больных с ИСМП на фоне COVID-19, госпитализированных в реанимационное отделение ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» в период с 27.04.2020 по 01.11.2020. Анализ антибактериальной терапии проводили в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) и в актуальных версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий *t* (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты: установлено, что ИСМП развились у 138 (20,8%) из 664 пациентов, госпитализированных в реанимационное отделение. В 53,6% случаев (74 из 138 пациентов) эмпирическая антибактериальная терапия была расценена как нерациональная в связи с ее несоответствием действующим клиническим рекомендациям. Рациональная эмпирическая антимикробная терапия была назначена 68,6% выживших пациентов и 33,3% умерших ($p < 0,001$). Коррекция антибактериальной терапии по результатам микробиологических исследований была проведена у 56,9% выживших пациентов и у 30,2% умерших ($p = 0,005$). Определение концентрации прокальцитонина в качестве маркера бактериальной инфекции проводилось у 74,5% выживших пациентов, а среди умерших — только у 48,3% ($p = 0,003$).

Выводы: рациональная антибактериальная терапия у пациентов с ИСМП в критическом состоянии на фоне COVID-19 была назначена менее чем в 50% случаев. С учетом выявленного достоверного снижения летальности при проведении рациональной антибактериальной терапии у исследованной категории пациентов необходимо более тщательное следование актуальным рекомендациям. Успех терапии также во многом зависит от ее своевременной коррекции на основе результатов идентификации возбудителей ИСМП и других диагностических мероприятий, в частности анализа биомаркера прокальцитонина.

Ключевые слова: инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи; антибактериальная терапия; COVID-19; прокальцитонин

Для цитирования: Карноух К.И., Лазарева Н.Б. Оценка рациональности антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии на фоне COVID-19: ретроспективный анализ. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):269–282. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>

Evaluation of the Rationality of Antibiotic Therapy of Nosocomial Infections in Resuscitation and Intensive Care Patients with COVID-19: a Retrospective Analysis

K.I. Karnoukh✉, N.B. Lazareva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Konstantin K. Karnoukh** comefl@yandex.ru

ABSTRACT

The overall incidence of healthcare-associated infections (HAIs) in patients with COVID-19 is lower than 15%. However, in critical COVID-19 patients, the incidence of HAIs may reach 50%, and the mortality rate may exceed 50%. This makes effective antibiotic therapy in this category of patients extremely important.

The aim of the study was to assess the rationality of antibiotic therapy in critically ill COVID-19 patients with HAIs, as well as analyse the timeliness and sufficiency of microbiological and laboratory diagnostic testing in these patients.

Materials and methods: the study comprised a retrospective analysis of medical records of the patients with COVID-19 complicated by HAIs who had been admitted to an intensive care unit of Moscow City Clinical Hospital 4 from 27.04.2020 to 01.11.2020. Antibacterial therapy was analysed in accordance with the principles set forth in the Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy (antimicrobial stewardship) and the current Interim Guidelines on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19) of the Russian Ministry of Health. Statistical significance was evaluated using Student's unpaired *t*-test. The qualitative comparison of independent groups was made using the χ^2 test.

Results: HAIs developed in 138 (20.8%) of 664 patients admitted to the intensive care unit. The authors considered empirical antibiotic therapy irrational in 53.6% of these cases (74/138 patients) due to nonconformity to the current clinical recommendations. Empirical antimicrobial therapy was rational in 68.6% of survivors and 33.3% of non-survivors ($p < 0.001$). It was corrected based on the results of microbiological testing in 56.9% of survivors and 30.2% of non-survivors ($p = 0.005$). Procalcitonin levels, as a marker of bacterial infection, were determined in 74.5% survivors and 48.3% of non-survivors ($p = 0.003$).

Conclusions: Antibiotic therapy was rational in less than 50% of critically ill COVID-19 patients with HAIs. Having demonstrated a significant mortality decrease in the category of studied patients with rational antibiotic therapy, the study suggests that it is necessary to follow the current recommendations more carefully. The success of therapy also largely depends on its timely correction based on the results of HAI pathogen identification and other diagnostic measures, in particular, procalcitonin biomarker tests.

Key words: healthcare-associated infection; antibacterial therapy; COVID-19; procalcitonin

For citation: Karnoukh K.I., Lazareva N.B. Evaluation of the rationality of antibiotic therapy of nosocomial infections in resuscitation and intensive care patients with COVID-19: a retrospective analysis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):269–282. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-278>

Введение

На сегодняшний день пандемия COVID-19 является одной из наиболее острых проблем мирового здравоохранения. Антибактериальная терапия нозокомиальных инфекций, осложняющих течение данного заболевания, безусловно, привлекает внимание медицинского сообщества. Частота назначений антибактериальных препаратов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, по результатам опубликованных крупных систематических обзоров и метаанализов составляет около 72%, а частота возникновения при этом заболевании бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), – 8,0–14,3% [1, 2]. Таким образом, использование антибиотиков в стационарах в целом во много раз превышает реальные основания для их назначения. Избыточное использование антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия, способно повысить риск развития внутрибольничной инфекции и одновременно способствует повышению уровня резистентности возбудителей, что подтверждается данными эпидемиологических исследований¹ [3, 4].

Развитие у пациента ИСМП является серьезным осложнением COVID-19 и особенно значимо для пациентов в критическом состоянии, проходящих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Патогены, вызывающие внутрибольничные инфекции у данной категории пациентов, часто являются полирезистентными (multidrug-resistant, MDR), то есть нечувствительными как минимум к трем классам антибактериальных препаратов [5]. Так, по данным большинства исследований распространенность внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, среди пациентов с COVID-19 в критическом состоянии колеблется от 32 до 50% [6–10]. Столь высокую распространенность во многом можно объяснить тем, что подавляющему большинству пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ), которая является значимым фактором риска развития нозокомиальной пневмонии, в особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) [6, 11, 12]. Последняя, в свою очередь, является наиболее распространенной внутрибольничной инфекцией, развивающейся в ОРИТ [12]. У пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ и находящихся на ИВЛ, микробиологически подтвержденная

ВАП диагностируется значительно чаще, чем у пациентов в реанимационных отделениях на ИВЛ без COVID-19 [13]. При этом уровень летальности у пациентов ОРИТ с COVID-19, осложненном ИСМП бактериальной этиологии, может достигать более 50% [14, 15]. Более чем в 50% случаев причиной смерти таких пациентов являлся септический шок [14].

Пациенты ОРИТ с ИСМП на фоне COVID-19 нуждаются в длительной госпитализации и респираторной поддержке. По результатам исследований у таких пациентов существенно увеличена длительность нахождения на ИВЛ: 12,5 сут (5–25) против 3 сут (0–6) у пациентов с COVID-19 без ИСМП; длительность нахождения в ОРИТ: 20 сут (11–24) против 11 сут (7–15) у пациентов с COVID-19 без ИСМП; общая длительность госпитализации: 31,5 сут (20–48) против 20 сут (15–30) у пациентов с COVID-19 без ИСМП [14, 16].

Своевременное выявление внутрибольничных инфекций у данной категории пациентов является важной задачей и повышает эффективность проводимой антибактериальной терапии. Для этого используют методы микробиологической и лабораторной диагностики [17, 18].

Таким образом, анализ проводимой антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19, протекающим в тяжелой форме и осложненным присоединением внутрибольничной инфекции, является крайне важным для проведения рациональной антимикробной терапии и дальнейшего совершенствования подходов к назначению антибиотиков.

Цель работы – оценка рациональности антибактериальной терапии пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19, а также анализ своевременности проведения и достаточности объема микробиологической и лабораторной диагностики у данных пациентов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных медицинских карт стационарных больных с ИСМП на фоне COVID-19, госпитализированных в реанимационное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») с 27 апреля по 1 ноября 2020 г. Из медицинских карт были получены демографические характеристики

¹ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо; 2018.

пациентов, информация о проведенных лабораторных исследованиях, в том числе микробиологических, а также данные о проводившейся антибактериальной терапии (международное непатентованное наименование (МНН) препарата, дозировка, путь введения, длительность терапии).

Диагноз «коронавирусная инфекция COVID-19» устанавливали в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»².

ИСМП фиксировали на основании наличия у пациента на фоне COVID-19 совокупности клинических и/или лабораторных признаков (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \times 10^9$ /л; в случае с инфекциями дыхательных путей признаком бактериальной инфекции также считалось появление гнойной мокроты)³ и/или выделения этиологически значимого патогена при микробиологическом исследовании биоматериала (мокрота, бронхиальный аспират, кровь, моча) при условии, что данные признаки были выявлены через >48 ч от момента поступления в стационар. Для мокроты и бронхиального аспирата положительным результатом считалось выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ/мл, для мочи — более 10^5 КОЕ/мл (в соответствии с рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control, CDC) [19]).

Идентификация выделенных микроорганизмов выполнена в Централизованной клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». От пациентов с подозрением на ИСМП исследовали кровь, мочу, отделяемое респираторного тракта (мокрота, аспираты, смывы из бронхов). Сбор биоматериалов осуществляли в стандартные одноразовые стерильные транспортные системы без транс-

портной среды и со средой «Amies» различных производителей. Биоматериалы без транспортной среды доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее 2 ч от момента сбора, биоматериалы с транспортной средой — не позднее 24 ч от момента сбора. Посев на питательные среды, проведение исследования и идентификацию микроорганизмов проводили с использованием общепринятых методик⁴.

Видовую идентификацию всех изолированных микроорганизмов выполняли методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации.

Был выполнен анализ: 1) проводившейся антибактериальной терапии (эмпирической и целевой); 2) уровня летальности пациентов и возможной взаимосвязи с проводимой антибактериальной терапией; 3) сроков назначения эмпирической и целевой антибактериальной терапии; 4) режима дозирования и пути введения антибактериальных препаратов; 5) сроков проведения микробиологических исследований; 6) частоты выполнения прокальцитонинового теста.

Отсутствием возможности для проведения коррекции противомикробной терапии считалась смерть пациента до получения или в день получения результатов микробиологического исследования.

Анализ антибактериальной терапии проводили в соответствии с принципами, изложенными в программе СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии)⁵ и в актуальных на момент проведения анализа версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)⁶.

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

³ Там же.

⁴ Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.

Clinical microbiology procedures handbook. American Society for Microbiology. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016.

⁵ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН, ред. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

Все пациенты с предполагаемой внутрибольничной инфекцией были стратифицированы в зависимости от сроков возникновения инфекции согласно критериям СКАТ. Если у пациента инфекция развивалась вне ОРИТ в течение первых 7 сут пребывания в стационаре, она была расценена как ранняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIa тип. Если же предполагаемая ИСМП развивалась через >7 сут пребывания в стационаре либо >3 сут пребывания в ОРИТ, то она была расценена как поздняя нозокомиальная, а пациент был стратифицирован как IIIб тип.

Отметим, что в версиях временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальных в анализируемый период, отсутствовала стратификация пациентов с предполагаемой ИСМП на раннюю и позднюю нозокомиальную инфекцию, а стратегия эмпирической антибактериальной терапии в целом не конкретизировалась. Вместе с тем в этих документах имелась рекомендация назначать эмпирическую антибактериальную терапию с учетом факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA)). Поскольку принципы стратификации пациентов с инфекцией, описанные в СКАТ, изначально основаны на риске наличия вышеперечисленных возбудителей, то было принято, что оба источника (СКАТ и временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)) декларируют схожие принципы выбора эмпирической антибактериальной терапии. Рекомендованные схемы эмпирической антимикробной терапии при подозрении на наличие у пациента инфекции с учетом стратификации подробно описаны в СКАТ (приложения 3–8)⁷.

Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm n$). Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия Хи-квадрат. Также для оценки разницы в выживаемости между пациентами с рациональной

и нерациональной терапией для данных групп были построены кривые выживаемости по методу Каплана–Мейера. При проверке гипотез результаты считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью компьютерной программы Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты

В период с 27 апреля по 1 ноября 2020 г. в ОРИТ было госпитализировано 664 пациента. ИСМП была зафиксирована у 138 пациентов (20,8% от общего числа). Средний возраст пациентов с ИСМП составил $74,80 \pm 11,78$ года ($p > 0,05$). 40,6% составили мужчины (56/138), 59,4% – женщины (82/138) ($p > 0,05$). Уровень летальности у данной категории пациентов составил 63% (87/138) против 12,4% (65/526) среди пациентов ОРИТ без ИСМП. Различия в уровне летальности были статистически значимыми ($p < 0,001$). Общая характеристика пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, представлена в таблице 1.

При проведении стратификации пациентов с предполагаемой внутрибольничной инфекцией на IIIa и IIIб типы (в зависимости от сроков возникновения инфекции) установлено, что в подавляющем большинстве случаев инфекция по срокам соответствовала поздней нозокомиальной инфекции (IIIб тип) – 88,4% случаев (122/138 пациентов). На раннюю нозокомиальную инфекцию (IIIa тип) пришлось, соответственно, 11,6% случаев (16/138 пациентов). В этиологической структуре нозокомиальных инфекций большую часть составили грамотрицательные возбудители, главным образом *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Полная микробиологическая характеристика возбудителей инфекций представлена в таблице 2.

Было установлено, что у пациентов преобладали различные варианты микст-инфекций – они были выявлены у 101 (73,2%) из 138 пациентов. Самым распространенным вариантом была микст-инфекция нижних дыхательных путей и кровотока. Полная структура выявленных инфекций представлена в таблице 3.

В ходе проведения ретроспективного анализа установлено, что адекватная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия предполагаемой внутрибольничной инфекции, соответствующая принципам СКАТ, была

⁷ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 1.** General characteristics of intensive care patients with COVID-19

Параметр <i>Parameter</i>		Общее количество пациентов <i>Total number of patients</i>	Пациенты с ИСМП <i>Patients with HAIs</i>	Уровень статистической значимости различий, <i>p</i> <i>Statistical significance level for differences, p</i>
Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		664 (100)	138 (20,8)	–
Возраст, лет <i>Age, years</i>		71,20 ± 12,37	74,80 ± 11,72	>0,05
Пол <i>Gender</i>	Мужчины, чел. (%) <i>Men, pers. (%)</i>	286 (43,1)	56 (40,6)	>0,05
	Женщины, чел. (%) <i>Women, pers. (%)</i>	378 (56,9)	82 (59,4)	>0,05
Летальность <i>Mortality</i>		152 (22,9)	87 (63)	<0,001

Примечание. ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи; «–» – не применимо.

Note. HAIs – healthcare-associated infections; – not applicable.

назначена в 46,4% случаев (у 64 из 138 пациентов). В остальных случаях (53,6%) назначения не соответствовали рекомендациям СКАТ и были расценены как нерациональные.

Среди пациентов IIIa типа рациональную эмпирическую антибактериальную терапию получили 25% (4/16 пациентов), IIIб типа – 49,2% (60/122 пациентов). В большинстве случаев имело место несоответствие проводимой антибактериальной терапии потенциальным возбудителям с учетом факторов риска наличия полирезистентных микроорганизмов, а также сроков пребывания в стационаре и в ОРИТ – 72,9% случаев (54/74 пациентов) от общего числа выявленных нерациональных назначений. Перечень основных несоответствий представлен в таблице 4.

Было выявлено, что эмпирическая антимикробная терапия была рациональной в 68,6% случаев (35/51 пациентов) у выживших пациентов и только в 33,3% (29/87 пациентов) – у пациентов с летальным исходом ($p < 0,001$). Различия в выживаемости между пациентами, получавшими рациональную и нерациональную антибактериальную терапию, также подтверждаются кривыми выживаемости, построенными по методу Каплана–Мейера (рис. 1). Коэффициент выживаемости за период наблюдения 30 сут в группе пациентов, получавших рациональную терапию, значительно превосходит таковой у пациентов, которым была назначена нерациональная терапия: 0,15 vs 0,032 ($p < 0,001$). Аналогичная картина была характерна и для меньших временных периодов: за период наблюдения

10 сут – 0,95 vs 0,61 ($p < 0,001$) и за период наблюдения 20 сут – 0,59 vs 0,065 ($p < 0,001$), для обоих периодов $p < 0,001$.

У пациентов IIIa типа в структуре рациональных назначений преобладал левофлоксацин – его применяли в 25% случаев (4/16 пациентов). У пациентов IIIб типа в структуре рациональных назначений в виде монотерапии преобладали имипенем+циластатин – он был назначен в 17,2% случаев (21/122 пациент) и цефоперазон+сульбактам, который в виде монотерапии получили пациенты в 11,5% случаев (14/122 пациентов).

Рациональная комбинированная терапия проводилась только у пациентов IIIб типа. Среди назначений преобладали комбинации меропенема с ванкомицином – 9% случаев (11/122 пациентов) и препарата имипенем+цислатин с ванкомицином – 9,8% случаев (12/122 пациентов). Среди нерациональных вариантов преобладала комбинация левофлоксацина с азитромицином – такая эмпирическая антибактериальная терапия проводилась в 4,3% случаев (6/138 пациентов). При этом данная комбинация в ряде случаев была расценена как нерациональная по причине нечувствительности предполагаемых возбудителей к обоим препаратам (для пациентов IIIб типа), а в ряде случаев – как нерациональная по причине добавления азитромицина (для пациентов IIIa типа). Полная характеристика различных вариантов эмпирической антибактериальной терапии представлена в таблице 5. Все

Таблица 2. Микробиологическая характеристика возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 2.** Microbiological characterisation of healthcare-associated infections in intensive care patients with COVID-19

Вид возбудителя <i>Pathogen type</i>		Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
		IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIб тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Грам (-) <i>Gram (-)</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (22,3)	91 (31,5)	102 (30,2)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (18,4)	63 (21,8)	72 (21,3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (8,2)	15 (5,2)	19 (5,6)
	<i>Escherichia coli</i>	4 (8,2)	Нет / <i>No</i>	4 (1,2)
	Всего, абс. (%) <i>Total, abs. (%)</i>	28 (57,1)	169 (58,5)	197 (58,3)
Грам (+) <i>Gram (+)</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6,1)	10 (3,5)	13 (3,8)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (8,2)	28 (9,7)	32 (9,5)
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (8,2)	22 (7,6)	26 (7,7)
	<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (12,3)	28 (9,7)	34 (10,1)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2)	15 (5,2)	16 (4,7)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (6,1)	17 (5,9)	20 (5,9)
	Всего, абс. (%) <i>Total, abs. (%)</i>	21 (42,9)	120 (41,5)	141 (41,7)
Итого видов возбудителей, абс. (%) <i>Total types of pathogens, abs. (%)</i>		49 (100)	289 (100)	338 (100)

Примечание. Грам (-) – грамотрицательные бактерии; Грам (+) – грамположительные бактерии.

Note. Gram (-) – Gram-negative bacteria; Gram (+) – Gram-positive bacteria.

назначения антибактериальных препаратов, которые до этого не фигурировали в таблице 4, были оценены как рациональные.

Установлено, что у 73,2% пациентов (101/138 пациентов) антибактериальная терапия была начата до появления признаков, указывающих на наличие внутрибольничной инфекции, при этом у 88,1% (89/101 пациентов) из них назначения не были рациональны. В 85,4% случаев нерациональных назначений (76/89 пациентов) отсутствовали показания для проведения антибактериальной терапии, а в оставшихся 14,6% случаев (13/89 пациентов) у пациентов имелись признаки инфекции дыхательных путей, которая на момент возникновения по срокам соответствовала внебольничной, однако при назначении противомикробной терапии не был учтен риск наличия резистентных возбудителей. Всем 13 пациентам был назначен азитромицин, уровень резистентности *S. pneumoniae* к которому за период 2017–2019 гг. составил более 30% [20].

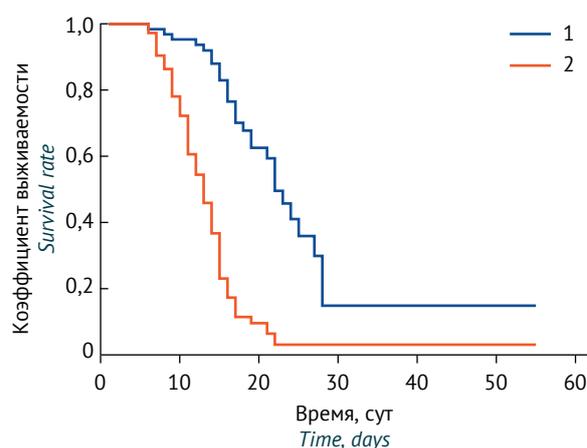


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для пациентов, получавших рациональную (1) и нерациональную (2) эмпирическую антимикробную терапию

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for patients who received rational (1) and irrational (2) empirical antimicrobial therapy

Таблица 3. Структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с COVID-19 в реанимационном отделении**Table 3.** Healthcare-associated infection profile of intensive care patients with COVID-19

Вид инфекции <i>Infection type</i>		Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
		IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIb тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Инфекция, вызванная одним возбудителем <i>Infection caused by a single pathogen</i>	Инфекция нижних дыхательных путей <i>Lower respiratory tract infection</i>	6 (37,5)	16 (13,1)	22 (15,9)
	Инфекция мочевыводящих путей <i>Urinary tract infection</i>	1 (6,25)	2 (1,6)	3 (2,2)
	Инфекция кровотока <i>Bloodstream infection</i>	3 (18,75)	9 (7,4)	12 (8,7)
	Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	10 (62,5)	27 (22,1)	37 (26,8)
Микст-инфекция <i>Mixed infection</i>	Инфекция нижних дыхательных путей <i>Lower respiratory tract infection</i>	4 (25)	19 (15,6)	23 (16,7)
	Инфекция кровотока <i>Bloodstream infection</i>	1 (6,25)	9 (7,4)	10 (7,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока <i>Lower respiratory tract infection + bloodstream infection</i>	1 (6,25)	42 (34,4)	43 (31,2)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция мочевыводящих путей <i>Lower respiratory tract infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	14 (11,5)	14 (10,1)
	Инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей <i>Bloodstream infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	7 (5,7)	7 (5,1)
	Инфекция нижних дыхательных путей + инфекция кровотока + инфекция мочевыводящих путей <i>Lower respiratory tract infection + bloodstream infection + urinary tract infection</i>	Нет <i>No</i>	4 (3,3)	4 (2,9)
	Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	6 (37,5)	95 (77,9)	101 (73,2)
Итого пациентов со всеми видами инфекций, чел. (%) <i>Total patients for all infection types, pers. (%)</i>		16 (100)	122 (100)	138 (100)

Общее количество случаев смены антибактериальной терапии у анализируемой категории пациентов составило $1,38 \pm 1,34$ на одного пациента. При этом 22% случаев (42/191 смен) были расценены как нерациональные, так как решение о проведении смены терапии не было обусловлено данными лабораторных и/или микробиологических исследований, а принималось по данным медицинской документации лишь на основании ухудшения тяжести состояния – повышения температуры.

В отношении режима дозирования назначенных противомикробных средств, а также выбора пути введения расхождений с предложенными в рекомендациях вариантах выявлено не было.

Средняя длительность антибактериальной терапии у выживших пациентов составила

$12,83 \pm 3,29$ сут, а у пациентов с летальным исходом – $14,12 \pm 6,26$ сут. При этом оценить, насколько адекватны или неадекватны были сроки проведения терапии, не представляется возможным ввиду того, что терапия ИСПП считается целесообразной до достижения эрадикации возбудителей. Однако ни у одного пациента не была зафиксирована эрадикация возбудителя, и терапия либо прекращалась вследствие того, что пациент погибал, либо продолжалась до момента выписки пациента.

Были выявлены расхождения в сроках диагностики внутрибольничной инфекции. В среднем у анализируемой категории пациентов признаки, указывающие на возможное наличие внутрибольничной инфекции, определялись через $3,52 \pm 2,86$ сут от момента госпитализации

Таблица 4. Основные несоответствия в проведении эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на фоне COVID-19 в реанимационном отделении

Table 4. Main variants of inadequate empirical antibiotic therapy in intensive care patients with COVID-19 complicated by healthcare-associated infections

Вариант несоответствия <i>Variant of therapy inadequacy</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIб тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Несоответствие эмпирической терапии потенциальным возбудителям <i>Empirical therapy discordant with potential pathogens</i>			
Назначение азитромицина <i>Prescription of azithromycin</i>	2 (16,7)	10 (16,1)	12 (16,2)
Назначение цефтриаксона <i>Prescription of ceftriaxone</i>	1 (8,3)	5 (8,1)	6 (8,1)
Назначение комбинации азитромицина и цефтриаксона <i>Prescription of a combination of azithromycin and ceftriaxone</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Назначение цефепима <i>Prescription of cefepime</i>	1 (8,3)	2 (3,2)	3 (4,1)
Назначение эртапенема при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей <i>Prescription of ertapenem with a risk of resistant pathogen presence</i>	Нет <i>No</i>	3 (4,8)	3 (4,1)
Назначение левофлоксацина при риске наличия нечувствительных к нему возбудителей <i>Prescription of levofloxacin with a risk of resistant pathogen presence</i>	Нет <i>No</i>	13 (21)	13 (17,5)
Назначение комбинации левофлоксацина и азитромицина <i>Prescription of a combination of levofloxacin and azithromycin</i>	Нет <i>No</i>	4 (6,5)	4 (5,4)
Не был назначен антибиотик, активный в отношении MRSA* <i>No antibiotic active against MRSA* prescribed</i>	1 (8,3)	10 (16,1)	11 (14,8)
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	7 (58,3)	47 (75,8)	54 (72,9)
Назначение комбинированной терапии в случае, если достаточно монотерапии <i>Overprescription of combination therapy instead of monotherapy</i>			
Левифлоксацин и азитромицин <i>Levofloxacin and azithromycin</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Левифлоксацин и эртапенем <i>Levofloxacin and ertapenem</i>	2 (16,7)	Нет <i>No</i>	2 (2,7)
Цефоперазон+сульбактам и левофлоксацин <i>Cefoperazone+sulbactam and levofloxacin</i>	Нет <i>No</i>	3 (4,8)	3 (4,1)
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	4 (33,4)	3 (4,8)	7 (9,5)
Назначение антибактериальной терапии без показаний <i>Unjustified prescription of antibiotic therapy</i>			
Всего пациентов, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	1 (8,3)	12 (19,4)	13 (17,6)
Итого по всем вариантам несоответствия, чел. (%) <i>Total patients for all variants of inadequate therapy, pers. (%)</i>	12 (100)	62 (100)	74 (100)

* MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

* MRSA—methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 5. Варианты проводимой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, на фоне COVID-19 в реанимационном отделении**Table 5.** Empirical antibiotic therapy options for intensive care patients with COVID-19 complicated by healthcare-associated infections

Схема терапии <i>Therapy regimen</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		
	IIIa тип <i>Type IIIa</i>	IIIб тип <i>Type IIIb</i>	Всего <i>Total</i>
Азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> <i>Azithromycin 500 mg per os once a day</i>	2 (12,5)	10 (8,2)	12 (8,7)
Цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз/сут <i>Ceftriaxone 2 g intravenously once a day</i>	1 (6,25)	5 (4,1)	6 (4,3)
Азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> и цефтриаксон 2 г внутривенно 1 раз/сут <i>Azithromycin 500 mg per os once a day and ceftriaxone 2 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	Нет <i>No</i>	2 (1,5)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day</i>	4 (25)	13 (10,7)	17 (12,3)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут и азитромицин 500 мг 1 раз/сут <i>per os</i> <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day and azithromycin 500 mg per os once a day</i>	2 (12,5)	4 (3,2)	6 (4,3)
Эртапенем 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Ertapenem 1 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	3 (2,5)	5 (3,6)
Левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут и эртапенем 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Levofloxacin 1 g intravenously once a day and ertapenem 1 g intravenously once a day</i>	2 (12,5)	Нет <i>No</i>	2 (1,5)
Цефепим 2 г внутривенно 2 раза/сут <i>Cefepime 2 g intravenously twice a day</i>	1 (6,25)	2 (1,7)	3 (2,2)
Цефоперазон+сульбактам 2 г/2 г внутривенно 2 раза/сут <i>Cefoperazone+sulbactam 2 g/2 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	14 (11,5)	14 (10,1)
Цефоперазон+сульбактам 2 г/2 г внутривенно 2 раза/сут и левифлоксацин 1 г внутривенно 1 раз/сут <i>Cefoperazone+sulbactam 2 g/2 g intravenously twice a day and levofloxacin 1 g intravenously once a day</i>	Нет <i>No</i>	3 (2,5)	3 (2,2)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day</i>	Нет <i>No</i>	12 (9,8)	12 (8,7)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day</i>	Нет <i>No</i>	21 (17,2)	21 (15,2)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут и ванкомицин 1 г внутривенно 2 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day and vancomycin 1 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	11 (9)	11 (8)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и ванкомицин 1 г внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and vancomycin 1 g intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	12 (9,8)	12 (8,7)
Меропенем 1 г внутривенно 3 раза/сут и линезолид 600 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Meropenem 1 g intravenously 3 times a day and linezolid 600 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	4 (3,2)	4 (2,9)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и линезолид 600 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and linezolid 600 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	6 (4,9)	6 (4,3)
Имипенем+циластатин 0,5 г/0,5 г внутривенно 3 раза/сут и тигециклин 100 мг внутривенно в качестве стартовой дозы, далее – по 50 мг внутривенно 2 раза/сут <i>Imipenem+cilastatin 0.5 g/0.5 g intravenously 3 times a day and tigecycline 100 mg intravenously as a starting dose, then 50 mg intravenously twice a day</i>	Нет <i>No</i>	2 (1,7)	2 (1,5)
Всего, чел. (%) <i>Total patients, pers. (%)</i>	16 (100)	122 (100)	138 (100)

в ОРИТ (повышение уровня прокальцитонина $>0,5$ нг/мл, лейкоцитоз $>10 \times 10^9$ /л, появление гнойной мокроты), тогда как взятие биоматериала для проведения микробиологического исследования проводилось спустя $8,35 \pm 7,02$ сут от момента появления оснований для проведения соответствующего анализа.

Коррекция антибактериальной терапии на основании полученных результатов микробиологических исследований при наличии возможности для этого была проведена только у 42,1% пациентов (48 из 114 возможных случаев). Антибактериальная терапия для 27,6% пациентов из числа умерших (24/87 пациентов) не могла быть скорректирована. Среди выживших пациентов коррекция была проведена у 56,9% пациентов (29/51 пациентов), а среди умерших – у 30,2% из числа тех, у кого имелась такая возможность (19/63 пациентов). Различия между группами были статистически достоверными ($p = 0,005$).

Был выявлен низкий уровень выполнения прокальцитонинового теста. Анализ определения концентрации данного биомаркера в плазме крови был выполнен у 58% пациентов с предполагаемой внутрибольничной инфекцией (80/138 пациентов). Определение концентрации прокальцитонина проводилось у 74,5% выживших пациентов (38/51 пациентов) и у 48,3% (42/87) пациентов с летальным исходом ($p = 0,003$).

Обсуждение

Результаты проведенного ретроспективного анализа указывают на высокий уровень нерационального назначения антибактериальных препаратов у пациентов с внутрибольничными инфекциями на фоне COVID-19 в отделении реанимации. Полученные результаты схожи с имеющимися на текущий момент данными о том, что частота неадекватных назначений противомикробных средств в ОРИТ составляет от 30 до 60% [21–23]. С учетом того, что смертность у пациентов с ИСМП, развившимися в ОРИТ на фоне COVID-19, выше, чем у пациентов с такими инфекциями, но без COVID-19, полученные результаты приобретают особую значимость [24–27]. Каждое неверное назначение антибактериального препарата у данной категории пациентов напрямую влияет

на прогноз – как в случае, когда антибактериальная терапия не соответствует потенциальным возбудителям, так и в случае, когда пациенты начинают получать антибактериальную терапию до того, как для этого выявляются основания (что также было выявлено в ходе данного ретроспективного анализа). Как уже было описано выше, это негативно влияет на уровень антибактериальной резистентности и, следовательно, делает терапию внутрибольничных инфекций более проблематичной⁸. Рациональная антибактериальная терапия повышает шансы пациента на выживание, что подтверждается выявленной статистической значимостью различий в летальности между пациентами с рациональной и нерациональной терапией.

Обращает на себя внимание наличие в структуре назначений антибактериальных препаратов, которые не могут быть рассмотрены как препараты выбора для терапии внутрибольничных инфекций: азитромицина, цефтриаксона, цефепима⁹. Кроме того, было выявлено достаточно частое использование левофлоксацина и эртапенема для эмпирической терапии поздней нозокомиальной инфекции, что также не соответствует принципам рациональной антибактериальной терапии¹⁰. Такие назначения должны быть исключены, поскольку эти препараты не окажут никакого воздействия на предполагаемого возбудителя, и, как результат, инфекционный процесс будет лишь прогрессировать.

В ряде случаев у пациентов с ИСМП в ОРИТ было зафиксировано назначение нерациональной комбинированной терапии. Согласно принципам СКАТ имеется ряд оснований, когда использование комбинированного режима антибактериальной терапии может быть целесообразно. Например, это назначение ванкомицина в дополнение к уже проводимой терапии при риске наличия MRSA либо добавление тигециклина или полимиксина В к проводимой терапии при выделении штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам. Однако назначение, например, комбинированной терапии, состоящей из левофлоксацина и азитромицина, не может считаться обоснованным, так как азитромицин не рассматривается как препарат для лечения ИСМП, а назначение комбинации

⁸ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

левофлоксацина и препарата цефоперазон+сульбактам также лишено смысла, поскольку данные препараты назначаются разным типам пациентов согласно принципам стратификации и вместе использоваться не могут¹¹.

Следующим безусловно важным аспектом ведения пациентов с внутрибольничными инфекциями является проведение адекватной микробиологической диагностики, направленной на идентификацию предполагаемых возбудителей. Термин «адекватная» в первую очередь означает своевременная, поскольку чем быстрее будет идентифицирован микроорганизм, вызвавший внутрибольничную инфекцию, тем быстрее можно будет начать проведение эффективной антибактериальной терапии. Однако в ходе проведенного нами ретроспективного анализа было выявлено существенное расхождение сроков появления признаков, позволяющих предполагать наличие у пациентов внутрибольничной инфекции, и сроков взятия у данных пациентов биоматериала для проведения микробиологического исследования. Это расхождение, в частности, привело к тому, что значительная часть пациентов погибла до того момента, когда можно было бы на основании полученных микробиологических данных провести коррекцию антибактериальной терапии. Кроме того, выявлен низкий уровень проведения коррекции терапии, она была выполнена менее чем в половине возможных случаев. Данный факт может быть рассмотрен как фактор, повышающий летальность, так как было установлено, что проведение адекватной коррекции антибактериальной терапии способствует снижению уровня летальности ($p = 0,005$).

Отметим также низкую частоту определения биомаркера прокальцитонина у данной категории пациентов, повышение уровня которого $>0,5$ нг/мл является аргументом в пользу присоединения бактериальной инфекции. В ряде исследований, посвященных изучению

прогностической и диагностической ценности данного биомаркера, показано, что контроль уровня прокальцитонина позволил адаптировать лечение антибиотиками для конкретного пациента и тем самым снизить избыточное назначение антибиотиков и улучшить клинические исходы для пациентов с бактериальными инфекциями [28, 29]. Результаты проведенного нами ретроспективного анализа позволяют предположить, что игнорирование вышеописанного диагностического инструмента может быть рассмотрено как фактор, повышающий летальность ($p = 0,003$).

Заключение

Результаты проведенного ретроспективного анализа указывают на недостаточный уровень рациональности антибактериальной терапии у пациентов в критическом состоянии с внутрибольничными инфекциями, развившимися на фоне COVID-19. Наиболее часто выявляемыми ошибками являются несоответствие эмпирической терапии потенциальным возбудителям, а также неадекватно назначенная комбинированная терапия. Также значительная доля пациентов получала антибактериальную терапию без соответствующих показаний. При этом проведение рациональной эмпирической антибактериальной терапии достоверно способствует снижению летальности у пациентов ОРИТ с ИСМП на фоне COVID-19.

Выявленный уровень неадекватной противомикробной терапии обуславливает необходимость более тщательного следования рекомендациям по проведению антибактериальной терапии у исследованной категории пациентов. Для эффективной терапии ИСМП целесообразным является проведение своевременной микробиологической диагностики, а также выполнение прокальцитонинового теста с последующей коррекцией эмпирической антибактериальной терапии.

Литература / References

1. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
2. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>

¹¹ Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018.

3. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):155–64. <https://doi.org/10.1086/524891>
4. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83. PMID: 25859123
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
6. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest*. 2021;160(2):454–65. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
7. Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommese P, et al. Multidrug-resistant infections and outcome of critically ill patients with Coronavirus disease 2019: a single center experience. *Microb Drug Resist*. 2021;27(9):1167–75. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0489>
8. Cultrera R, Barozzi A, Libanore M, Marangoni E, Pora R, Quarta B, et al. Co-infections in critically ill patients with or without COVID-19: a comparison of clinical microbial culture findings. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084358>
9. Bogossian EG, Taccone FS, Izzi A, Yin N, Garufi A, Hublet S, et al. The acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to COVID-19 intensive care units: a monocentric retrospective case control study. *Microorganisms*. 2020;8(11):1821. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111821>
10. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319. <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
11. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
12. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>
13. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
14. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3):495–502. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04142-w>
15. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
16. Baiou A, Elbuzidi AA, Bakdach D, Zaqout A, Alarbi KM, Bintaher AA, et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J Hosp Infect*. 2021;110:165–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.01.027>
17. Patel R, Fang FC. Diagnostic stewardship: opportunity for a laboratory-infectious diseases partnership. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):799–801. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy077>
18. Van Berkel M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care*. 2020;24(1):600. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03291-w>
19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
20. Кузьменков АЮ, Трушин ИВ, Авраменко АА, Эйдельштейн МВ, Дехнич АВ, Козлов РС. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84–90. [Kuzmenkov AYU, Trushin IV, Avramenko AA, Edelstein MV, Dekhnic AV, Kozlov RS. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90 (In Russ.)]
21. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>
22. Dewi RS, Radji M, Andalusia R. Evaluation of antibiotic use among sepsis patients in an intensive care unit: a cross-sectional study at a referral hospital in Indonesia. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(3):e367–73. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.017>
23. Macera M, Calò F, Onorato L, Di Caprio G, Monari C, Russo A, et al. Inappropriateness of antibiotic prescribing in medical, surgical and intensive care units: results of a multicentre observational study. *Life (Basel)*. 2021;11(6):475. <https://doi.org/10.3390/life11060475>
24. Otero ML, Menezes RC, Ferreira IBB, Issa FL, Agareno G, Carmo TA, et al. Factors associated with mortality in critically ill patients diagnosed with hospital acquired infections. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2811–7. <https://doi.org/10.2147/IDR.S264276>

25. Gunasekaran S, Mahadevaiah S. Healthcare-associated infection in intensive care units: overall analysis of patient criticality by acute physiology and chronic health evaluation IV scoring and pathogenic characteristics. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):252–7. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23384>
26. Iordanou S, Middleton N, Papathanassoglou E, Raftopoulos V. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):607. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2704-2>
27. Rafa E, Wałaszek MZ, Wałaszek MJ, Domański A, Różańska A. The incidence of healthcare-associated infections, their clinical forms, and microbiological agents in intensive care units in Southern Poland in a multicentre study from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2238. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052238>
28. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95–107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
29. Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, Hong Z, Keane C, Schuetz P. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(4):561–70. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0349>

Вклад авторов. К.И. Карноух – концепция и дизайн исследования, работа с медицинской документацией, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Н.Б. Лазарева – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Н.Б. Лазарева является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии», К.И. Карноух заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Konstantin I. Karnoukh—elaboration of the study concept and design, work with medical records, analysis of the data obtained, writing of the text of the manuscript; Natalia B. Lazareva—elaboration of the study concept and design, editing of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. According to the authors, the analysis was based on anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Natalia B. Lazareva is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, Konstantin I. Karnoukh declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Карноух Константин Игоревич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>
comefl@yandex.ru

Лазарева Наталья Борисовна, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>
natalia.lazareva@gmail.com

Статья поступила 24.01.2022

После доработки 06.04.2022

Принята к печати 08.06.2022

Online first 15.07.2022

Konstantin I. Karnoukh.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>
comefl@yandex.ru

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>
natalia.lazareva@gmail.com

Article was received 24 January 2022

Revised 6 April 2022

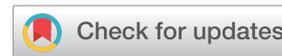
Accepted for publication 8 June 2022

Online first 15 July 2022

УДК 615.065:615.33

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-283-292>

Оригинальная статья | Original article



Подходы к оценке безопасности лекарственных средств во время пандемии COVID-19 на примере азитромицина

Ю.М. Гомон^{1,2,✉}, А.Р. Касимова^{1,3}, А.С. Колбин^{1,4}, В.В. Стрижелецкий^{2,4}, И.Г. Иванов^{2,4}, С.О. Мазуренко^{2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия», Северный пр-т, д. 1, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, 195427, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., д. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Гомон Юлия Михайловна gomonmd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Большинство лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 используется вне зарегистрированных показаний к применению либо на основании процедуры ускоренной регистрации, что требует особого внимания к оценке безопасности этих препаратов.

Цель работы: обзор методологических подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств на примере применения азитромицина в режимах терапии COVID-19.

Материалы и методы: в базах данных PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY, Киберленинка проведен поиск публикаций о применении азитромицина в комплексной терапии при COVID-19 в 2020–2021 гг. Поиск запрос составляли из названия лекарственного средства или группового названия лекарственных средств и терминов, описывающих нежелательные реакции (НР) при лечении.

Результаты: в анализ включены 7 публикаций результатов исследований, охватывающих опыт применения азитромицина в комплексной терапии COVID-19 более чем у 4000 пациентов. Выявлено, что у пациентов при терапии COVID-19 с использованием азитромицина наиболее часто (до 30% случаев назначения азитромицина) развивались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Информацию о НР в 3 включенных в анализ исследованиях получали методом спонтанных сообщений и путем активной регистрации на основании анализа данных лабораторных и инструментальных исследований при проведении клинических исследований, в 3 исследованиях – только методом спонтанных сообщений, в одном исследовании – путем анализа информации в базе данных НР.

Выводы: в настоящее время метод спонтанных сообщений является основным для сбора информации о НР при применении лекарственных средств. Перспективным направлением совершенствования существующих подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств является получение сведений об индивидуальном опыте применения непосредственно от пациентов, в том числе анализ публикаций в социальных сетях.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; азитромицин; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; база данных; социальные сети; сообщество пациентов

Для цитирования: Гомон Ю.М., Касимова А.Р., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Мазуренко С.О. Подходы к оценке безопасности лекарственных средств во время пандемии COVID-19 на примере азитромицина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):283–292. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-283-292>

Approaches to Assessing the Safety of Medicines during the COVID-19 Pandemic Using the Example of Azithromycin

Yu.M. Gomon^{1,2,✉}, A.R. Kasimova^{1,3}, A.S. Kolbin^{1,4}, V.V. Strizheletsky^{2,4}, I.G. Ivanov^{2,4}, S.O. Mazurenko^{2,4}

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg 197022, Russian Federation

² St. George City Hospital, 1 Severny Ave, St. Petersburg 194354, Russian Federation

³ R.R. Vreden National Medical Research Centre of Traumatology and Orthopaedics, 8 Academician Baykov St., St. Petersburg 195427, Russian Federation

⁴ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Yulia M. Gomon** gomonmd@yandex.ru

ABSTRACT

Most of the medicines used to treat the novel coronavirus infection (COVID-19) are either approved under an accelerated procedure or not approved for the indication. Consequently, their safety requires special attention.

The aim of the study was to review methodological approaches to collecting data on the safety of medicines, using COVID-19 treatment regimens involving azithromycin as a case study.

Materials and methods: PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY, and Cyberleninka databases were searched for publications on azithromycin as part of combination therapy for COVID-19 in 2020–2021. Search queries included names of the medicinal product or its pharmacotherapeutic group and words describing adverse drug reactions (ADRs) during treatment.

Results: the analysis included 7 publications presenting the results of studies covering the use of azithromycin as part of COVID-19 combination therapy in more than 4000 patients. Most commonly, the patients receiving COVID-19 therapy including azithromycin developed cardiovascular ADRs (up to 30% of azithromycin prescription cases). In 3 of the analysed publications, safety information was collected through spontaneous reporting and active identification based on the findings of laboratory and instrumental investigations performed during the clinical studies; in other 3, only spontaneous reports were used; and in the last one, ADR database information was studied.

Conclusion: currently, information on ADRs associated with the use of medicines is mainly gathered via spontaneous reporting. Direct sourcing of information on personal experiences with a certain product from patients, among other means through social media analysis, opens a promising direction towards the improvement of existing approaches to collecting safety data.

Key words: pharmacovigilance; adverse drug reactions; spontaneous reports; azithromycin; novel coronavirus infection; COVID-19; database; social networks; patient community

For citation: Gomon Yu.M., Kasymova A.R., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G., Mazurenko S.O. Approaches to assessing the safety of medicines during the COVID-19 pandemic using the example of azithromycin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):283–292. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-283-292>

Введение

Применение лекарственного средства (ЛС) в клинической практике основывается на обязательной оценке соотношения ожидаемой пользы к возможному риску, при этом вероятная польза от его применения должна существенно превышать потенциальный риск [1]. Такая оценка требует не только убедительных доказательств эффективности ЛС, но и изучения его безопасности, которое осуществляется в рамках системы фармаконадзора¹.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) обо всех случаях нежелательных реакций (НР), не указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, о серьезных НР, непредвиденных НР, об особенностях взаимодействия с другими ЛС, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применения ЛС.

Росздравнадзор осуществляет фармаконадзор на основании сведений, полученных в виде²:

- 1) сообщений субъектов обращения ЛС;
- 2) периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями или владельцами регистрационных удостоверений;
- 3) периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата, направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации;
- 4) информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля (надзора) в сфере обращения ЛС.

Одним из важнейших методов получения информации о НР является метод спонтанных сообщений, в основе которого лежит добровольное или законодательно регламентированное предоставление информации

о случае развития НР регуляторным органам³. В Российской Федерации с 2008 г. с целью систематизации полученной информации разработан Автоматизированная информационная система «Фармаконадзор»⁴.

Сбор данных о безопасности ЛС стал еще более актуален во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В сжатые сроки специалисты здравоохранения были вынуждены принимать решения в отношении оценки не только эффективности выбранных терапевтических стратегий для лечения инфекции COVID-19, но и безопасности препаратов, беспрецедентно широко применявшихся off-label при этом заболевании, а также перепрофилированных ЛС, ранее использовавшихся по другим показаниям, и препаратов, зарегистрированных с использованием процедуры ускоренной регистрации.

Цель работы — обзор методологических подходов к сбору данных о безопасности лекарственных средств на примере применения азитромицина в режимах терапии COVID-19.

В настоящее время применение азитромицина у пациентов с COVID-19 не рекомендовано ни отечественными, ни зарубежными руководствами ввиду его клинической неэффективности при этом заболевании. Антимикробные препараты пациентам с COVID-19 назначают только в случаях бактериальной суперинфекции⁵. В начале пандемии COVID-19 азитромицин широко применялся. Предпосылками для его использования явились представления о том, что у пациентов с пневмонией COVID-19 имеет место бактериальная суперинфекция [2–4]. Кроме того, предполагали влияние ранее продемонстрированного иммуномодулирующего эффекта азитромицина на чрезмерный иммунологический ответ, клинически проявляющийся развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), модулирование которого предположительно может уменьшить частоту развития данного осложнения [5–7]. В основе такого эффекта лежит влияние азитромицина на внутриклеточную митоген-активируемую

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

² Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора».

³ Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями. Методические рекомендации. Росздравнадзор; 2009.

⁴ Автоматизированная система «Фармаконадзор». https://roszdravnadzor.gov.ru/services/npr_ais

⁵ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

протеинкиназу (МАРК) с последующей активацией внеклеточных сигнально-регулируемых киназ (ERK1/2, NF- κ B), которые принимают участие в том числе в выработке провоспалительных цитокинов, пролиферации клеток и секреции муцина [5].

Указанные эффекты азитромицина используются в терапии ряда хронических заболеваний легких, таких как муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический риносинусит и диффузный панбронхиолит [5, 6]. Также в научной литературе представлены сведения о том, что азитромицин обладает противовирусными свойствами и действует синергично с противовирусными препаратами. Результаты доклинических исследований показали, что азитромицин может оказывать противовирусное действие против вируса Зика, риновируса и вируса Эбола [8–11].

Параллельно с оценкой потенциальной клинической эффективности применения азитромицина при COVID-19 важным вопросом остается оценка безопасности его применения ввиду хорошо известных аритмогенных эффектов макролидов [12–14].

Материалы и методы

В базах данных PubMed® (MEDLINE), Scopus, eLIBRARY и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составляли из названия ЛС или группового названия ЛС (*azithromycin, *macrolides, *antibiotic) и терминов, описывающих нежелательные эффекты при лечении COVID-19 (*side effect, *adverse reaction, *cardiotoxicity, *arrhythmia, *toxicity, *pharmacovigilance).

Кроме того, проведен поиск по названиям публикаций в поисковой системе Google Scholar, а также в списках литературы ранее обнаруженных статей. Дальнейшему анализу подвергались резюме или полный текст публикаций, названия которых содержали отсылки к лекарственной терапии, профилактике COVID-19 или наименованиям ЛС. В данный обзор не включены статьи на языках, отличных от английского и русского, и обзоры литературы по лекарственной терапии COVID-19, если они не описывали данные из источников, отсутствующих в открытом доступе.

Результаты и обсуждение

Всего по указанным поисковым запросам было найдено 1398 статей, опубликованных за 2020–2021 гг. Дальнейший отбор статей

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

проводили в соответствии с представленным алгоритмом (рис. 1).

Итого в анализ вошли 7 исследований [15–21], охватывающих опыт применения азитромицина более чем у 4000 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Во всех работах был проанализирован спектр НР, которые были зарегистрированы у пациентов, получавших азитромицин в составе терапии COVID-19. Также был проанализирован метод сбора информации о развившихся НР. Характеристики включенных в анализ 7 исследований представлены в таблице 1.

Наиболее частыми НР на фоне комбинированной терапии азитромицином и противомаларийными ЛС, выявленными в исследованиях, были признаки нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, остановка сердца, атриовентрикулярная блокада, удлинение интервала QT, синдром удлиненного интервала QT, фибрилляция желудочков. В исследовании A.V. Cavalcanti и соавт. [16] частота подобных НР составила 17,6% на фоне назначения азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином, в то время как в исследовании COALITION II [17] их частота на фоне монотерапии азитромицином составила 30%. Результаты исследования A.S. Omrani и соавт. продемонстрировали, что доля пациентов, у которых было зарегистрировано удлинение интервала QT свыше 30 мс, составила 21,3%, свыше 60 мс – 3,3% при приеме азитромицина в комбинации с гидроксихлорохином [19]. В исследовании E. Sekhavati и соавт. ни об одном случае нарушений функции сердца не сообщалось [20]. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы описаны как частые в инструкциях по медицинскому применению азитромицина и совместно применяемого с ним гидроксихлорохина⁶.

НР были зарегистрированы как у госпитализированных (в том числе в отделения реанимации), так и у амбулаторных пациентов. Тяжесть НР не коррелировала с тяжестью основного заболевания. Подавляющее большинство НР (>90%), выявленных в исследованиях, были расценены первоначальными уведомителями как серьезные. Это может свидетельствовать о том, что сведения о НР легкой и средней степени тяжести медицинским персоналом расценивались как не соответствующие критериям уведомления системы фармаконадзора.

Наиболее часто (в 6 из 7 включенных в анализ исследований [15–20]) НР были выявлены методом спонтанных сообщений. Этот метод

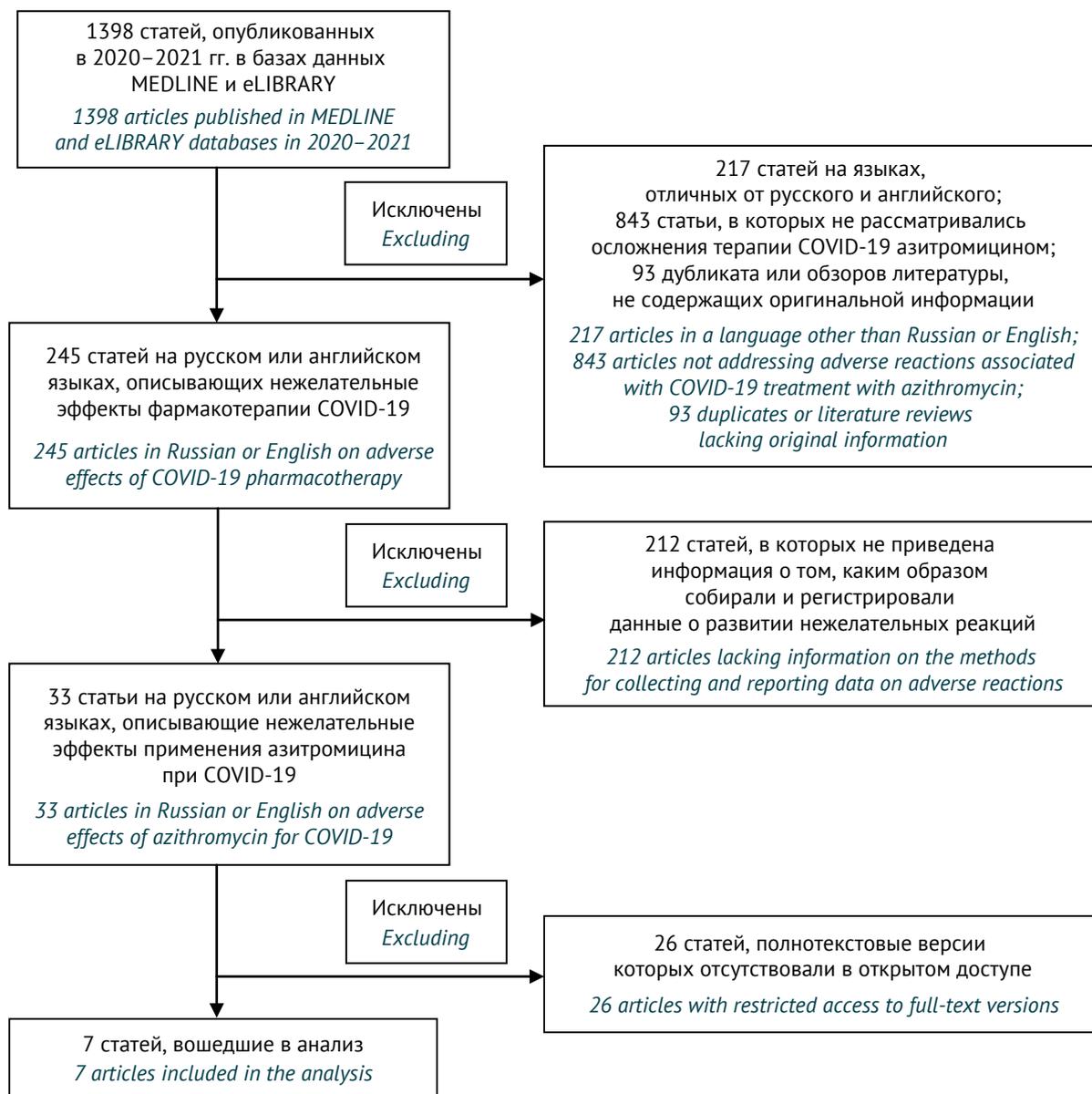


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций по оценке безопасности применения азитромицина при лечении COVID-19

Fig. 1. The algorithm used to select publications on safety evaluation of azithromycin in COVID-19

прежде всего применяют при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ). При этом наряду со спонтанными сообщениями в 3 РКИ [16, 17, 20] для выявления НР использовался метод активной регистрации на основании анализа данных лабораторных и инструментальных исследований. В одном исследовании [21] НР были обнаружены путем анализа информации в базе данных национальной системы фармаконадзора. Популяция пациентов с COVID-19, включенная в выявленные в результате литературного поиска РКИ, составляла

немногим более 4000 (табл. 1), что, безусловно, несопоставимо с реальными масштабами применения азитромицина в терапии COVID-19 и не позволяет в полной мере оценить профиль его безопасности при использовании по данному показанию.

Известно, что в рамках РКИ III и IV фазы ввиду ограниченности объемов выборок пациентов чаще выявляются НР, относящиеся к типу А (предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС), встречающиеся с частотой более 1%, в то время

Таблица 1. Характеристики включенных в анализ исследований**Table 1.** Characteristics of the studies included in the analysis

Режим терапии и/или лекарственное средство, применяемые в комбинации с азитромицином <i>Therapy regimen and/or medicines used in combination with azithromycin</i>	Длительность терапии, сут <i>Duration of therapy, days</i>	Популяция пациентов, чел. <i>Patient population, persons</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Метод регистрации нежелательной реакции <i>Method for adverse drug reaction registration</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	13	161	Удлинение интервала QT Аритмия <i>QT prolongation</i> <i>Arrhythmia</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[15]
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	7	667	Удлинение интервала QTc >480 мс в течение 7 сут Повышение уровня печеночных ферментов. Аритмия. Тяжелая гипогликемия. Острая кардиомиопатия. Потеря слуха или снижение остроты зрения. Гематологическая токсичность <i>QTc-interval prolongation (QTc >480 ms) within 7 days of dosing.</i> <i>Elevated liver enzymes.</i> <i>Arrhythmia.</i> <i>Severe hypoglycaemia.</i> <i>Acute cardiomyopathy.</i> <i>Loss of hearing or visual acuity.</i> <i>Haematological toxicity</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[16]
Стандартная терапия в ОРИТ + гидроксихлорохин <i>Standard ICU therapy + hydroxychloroquine</i>	10	397	Удлинение интервала QTc (QTc ≥470 мс для женщин, или ≥450 мс для мужчин, или QTc ≥480 мс, если исходный QTc был выше этих пороговых значений). Гастропатия. Изменения лабораторных показателей крови и уровня билирубина. Острая почечная недостаточность. Серьезные нежелательные реакции <i>QTc-interval prolongation (QTc ≥470 ms for women or ≥450 ms for men, or QTc ≥480 ms for the patients with baseline QTc above these thresholds).</i> <i>Gastropathy.</i> <i>Laboratory changes in blood counts and bilirubin levels.</i> <i>Acute renal failure.</i> <i>Serious adverse drug reactions</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[17]
Стандартная терапия в ОРИТ <i>Standard ICU therapy</i>	14	90	Удлинение интервала QT <i>QT-interval prolongation</i>	Спонтанные сообщения в рамках РКИ <i>Spontaneous reports within the RCT</i>	[18]
Гидроксихлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	10	456	Гемодинамически значимые нарушения ритма. Серьезные нежелательные реакции <i>Haemodynamically significant rhythm disturbances.</i> <i>Serious adverse drug reactions</i>	Спонтанные сообщения в рамках РКИ <i>Spontaneous reports within the RCT</i>	[19]

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Режим терапии и/или лекарственное средство, применяемые в комбинации с азитромицином <i>Therapy regimen and/or medicines used in combination with azithromycin</i>	Длительность терапии, сут <i>Duration of therapy, days</i>	Популяция пациентов, чел. <i>Patient population, persons</i>	Нежелательная реакция <i>Adverse drug reaction</i>	Метод регистрации нежелательной реакции <i>Method for adverse drug reaction registration</i>	Источник литературы <i>Reference</i>
Гидроксихлорохин <i>Hydroxychloroquine</i>	5	202	Удлинение интервала QT >30 мс. Удлинение интервала QT >60 мс <i>QT-interval prolongation (>30 ms). QT-interval prolongation (>60 ms)</i>	Спонтанные сообщения, активная регистрация в рамках РКИ <i>Spontaneous reports and active identification within the RCT</i>	[20]
Гидроксихлорохин + лопинавир <i>Hydroxychloroquine + lopinavir</i>	5	72	Признаки нарушения ритма на электрокардиограмме, клинические признаки сердечной аритмии <i>Signs of rhythm disturbance on an electrocardiogram, clinical signs of cardiac arrhythmia</i>	Спонтанные сообщения, поступившие в базу данных национальной системы фармаконадзора <i>Spontaneous reports submitted to the national pharmacovigilance system</i>	[21]

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; РКИ – рандомизированное клиническое исследование.
 Note. ICU – intensive care unit; RCT – randomised clinical trial.

как методом спонтанных сообщений возможно идентифицировать относительно более редко встречающиеся НР типа В (непредсказуемые, независимые от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС, например аллергические реакции). Способом, более подходящим для выявления реакций типа С, возникающих при длительном приеме ЛС (толерантность, зависимость, синдром отмены и др.), а также типа D (отсроченные эффекты: мутагенные, тератогенные, эмбриотоксическое действие и др.) являются исследования типа «случай–контроль» [22]. Однако среди включенных в анализ таких исследований не было.

Для оценки истинной частоты развития НР наряду с их выявлением в ходе РКИ требуется проведение исследований с другими методологическими подходами, в частности исследований, основанных на анализе спонтанных сообщений, получаемых в рамках анализа национальных систем фармаконадзора. Так, анализ глобальной базы данных Vigibase (ВОЗ), проведенный J. Chagan в период с апреля по август 2020 г., продемонстрировал, что только 15% спонтанных сообщений были получены в рамках проводимых клинических исследований, остальные 85% – в рамках рутинного пострегистрационного мониторинга [23].

В проведенный нами анализ вошло единственное исследование [21], в котором

A. Gérard и соавт. представили результаты изучения информации национальной базы данных спонтанных сообщений – French Network of Pharmacovigilance Centers. За один месяц в базу данных поступило 120 сообщений о развитии НР со стороны сердца, и 60% случаев исследователи связывали с назначением азитромицина. Расчетная частота развития НР, ассоциированных с кардиотоксичностью этого препарата, составляла от 0,77 до 1,54% всех случаев его назначения с учетом вероятного значимого занижения реальной частоты события. Авторами было подчеркнуто, что использование off-label при COVID-19 таких ЛС, как антималярийные препараты, азитромицин, лопинавир, увеличивает риск кардиотоксичности ЛС ввиду дополнительных факторов риска, связанных с вирусной инфекцией.

Таким образом, система спонтанных сообщений, введенная в конце 1960-х годов, по-прежнему продолжает играть важную роль в сборе данных о безопасности ЛС. Однако этот метод имеет ряд ограничений, которые обусловлены неполнотой получаемой информации, предвзятостью и непоследовательностью отправителей [22]. Активность медицинских работников, пациентов, держателей регистрационных удостоверений является важным фактором эффективности подобной системы учета. В Российской Федерации наблюдается очень низкий уровень

репортирования – например, в 2013 г. число спонтанных сообщений составило 96 на 1 млн населения, в то время как по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения для эффективной работы системы фармаконадзора необходимым количеством считают 600 сообщений на 1 млн населения [1]. Другим ограничением системы сбора информации о безопасности ЛС на основе спонтанных сообщений является тот факт, что использование этого метода не позволяет измерить общее количество назначений изучаемого ЛС среди населения, поэтому невозможно определить частоту развития отдельных НР [24].

Для преодоления недостатков существующих методов сбора информации о безопасности лекарственной терапии в настоящее время разрабатываются новые инструменты сбора данных. Одним из таких инструментов является генерация сигналов о безопасности ЛС, основанная на анализе баз данных страховых компаний и медицинских учреждений [25, 26]. Еще одним перспективным, но пока малоиспользуемым направлением сбора данных о лекарственной безопасности является получение информации непосредственно от пациентов, в частности, путем активного мониторинга социальных сетей. Сведения об индивидуальном опыте применения того или иного ЛС, опубликованные непосредственно в социальных сетях, могут быть собраны с использованием статистических моделей, машинного обучения, создания нейронных сетей⁷ [26, 27]. Ценность сведений из социальных сетей для осуществления фармаконадзора продемонстрирована в исследовании, проведенном S. Golder в 2019 г., когда были использованы данные из аккаунтов беременных женщин в социальной сети Твиттер. Было показано, что 35% женщин, дети которых имели врожденные дефекты, сообщали о приеме одного или нескольких ЛС во время беременности, в то время как в группе контроля ЛС принимали только 17% беременных [27].

Тем не менее и этот метод сбора информации о безопасности ЛС не лишен недостатков. Так, хотя социальные сети содержат большой объем данных, но особенности их публикации создают ряд проблем для извлечения сигналов о лекарственной безопасности. Необходимо отметить, что только 0,2% записей пользователей содержат упоминания о ЛС, при этом информация размещается пользователями в неструктурированном виде и содержит меньше данных, чем стандартная форма спонтанного сообщения. Кроме того, названия ЛС и заболеваний, при которых их применяют, часто написаны с ошибками, в сокращенном виде, а обсуждение случаев происходит с использованием сленга⁸ [26]. Одной из возможностей решения данной проблемы является применение машинного обучения. Так, в исследовании A.Z. Klein и соавт. был разработан метод обработки естественного языка пользователей, который с помощью созданных алгоритмов автоматически отличает сообщения, относящиеся к исходу беременности, от сообщений, в которых имеет место только упоминание врожденных дефектов [28].

Заключение

Обзор методологических подходов к сбору сведений о безопасности лекарственной терапии на примере терапии COVID-19 с использованием азитромицина продемонстрировал, что основным методом сбора информации о безопасности проводимой терапии остается метод спонтанных сообщений. Спонтанные сообщения были получены преимущественно в рамках проводимых РКИ, что не позволяет в полной мере оценить профиль безопасности ЛС и выявить относительно редко встречающиеся НР. Включение в систему сбора информации о НР пациентского сообщества, в том числе путем использования информации публикаций в социальных сетях, может стать перспективным направлением, способствующим более эффективному выявлению рисков, связанных с применением ЛС.

Литература / References

1. Мурашко МА, Пархоменко ДВ, Асецкая ИЛ, Косенко ВВ, Поливанов ВА, Глаголев СВ. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54–61. [Murashko MA, Parkhomenko DV,

Asetskaia IL, Kosenko VV, Polivanov VA, Glagolev SV. The role and practice of pharmacovigilance in the Russian healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54–61 (In Russ.)]

⁷ Freifeld CC. Digital pharmacovigilance: the Medwatcher system for monitoring adverse events through automated processing of internet social media and crowdsourcing. Doctoral dissertation. Boston; 2014.

⁸ Там же.

2. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):M20–2189. <https://doi.org/10.7326/m20-2189>
3. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1372–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543oc>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. <https://doi.org/10.1128/cmr.00078-09>
6. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med.* 2017;129(5):493–9. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1285677>
7. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014;143(2):225–45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>
8. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibits the replication of Zika virus. *J Antivir Antiretrovir.* 2018;10(1):6–11. <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5964.1000173>
9. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(50):14408–13. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618029113>
10. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola virus inhibitors for drug repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317–26. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00030>
11. Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646–54. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095809>
12. Tschida SJ, Guay DRP, Straka RJ, Hoey LL, Johanning R, Vance-Bryan K. QT(c)-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 1996;16(4):663–74. PMID: 8840374
13. De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s002280050714>
14. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):197–200. <https://doi.org/10.1086/340861>
15. Abbas HM, Al-Jumaili AA, Nassir KF, Al-Obaidy MW, Al Jubouri AM, Dakhil BD, et al. Assessment of COVID-19 treatment containing both hydroxychloroquine and azithromycin: a natural clinical trial. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
16. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041–52. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2019014>
17. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Correa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959–67. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31862-6)
18. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, Gold HS. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1036–41. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
20. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamali-moghaddamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: an open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106143. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>
21. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EclinicalMedicine.* 2020;29:100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100645>
22. Колбин АС, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, Логиновская ОА, ред. *Фармаконадзор.* М.: Буки Веди: ОКИ; 2022. [Kolbin AS, Zyryanov SK, Belousov DYU, Loginovskaya OA, eds. *Pharmacovigilance.* Moscow: Buki-Vedi: OKI; 2022 (In Russ.)]
23. Charan J, Dutta S, Kaur R, Bhardwaj P, Sharma P, Ambwani S, et al. Tocilizumab in COVID-19: a study of adverse drug events reported in the WHO database. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(9):1125–36. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1946513>
24. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 patients: pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. *Drug Saf.* 2020;43(8):691–8. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00976-7>
25. Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF. Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Med Virol.* 2022;32(1):e2258. <https://doi.org/10.1002/rmv.2258>
26. Platt R, Brown JS, Robb M, McClellan M, Ball R, Nguyen MD, Sherman RE. The FDA Sen-

- tinel Initiative – an evolving national resource. *N Engl J Med.* 2018;379(22),2091–3. <https://doi.org/10.1056/nejmp1809643>
27. Golder S, Chiuve S, Weissenbacher D, Klein A, O'Connor K, Bland M, et al. Pharmacoepidemiologic evaluation of birth defects from health-related postings in

- social media during pregnancy. *Drug Saf.* 2019;42(3): 389–400. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0731-6>
28. Klein AZ, Sarker A, Weissenbacher D, Gonzalez-Hernandez G. Towards scaling Twitter for digital epidemiology of birth defects. *NPJ Digit Med.* 2019;2:96. <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0170-5>

Вклад авторов. Ю.М. Гомон – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.Р. Касимова – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов работы, написание текста рукописи; А.С. Колбин – идея исследования, разработка концепции, критический пересмотр содержания рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В.В. Стрижелецкий – критический пересмотр содержания рукописи, участие в формулировке выводов; И.Г. Иванов – сбор, анализ данных литературы, интерпретация результатов исследования, участие в формулировке выводов; С.О. Мазуренко – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку проанализированные данные были основаны на ранее опубликованных обезличенных данных и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. Yulia M. Gomon—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, writing of the text of the manuscript; Alina R. Kasimova—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, writing of the text of the manuscript; Alexey S. Kolbin—elaboration of the study idea and concept, critical revision of the content of the manuscript, approval of the final version of the article for publication; Valery V. Strizheletsky—critical revision of the content of the manuscript, participation in the formulation of conclusions; Igor G. Ivanov—collection and analysis of literature data, interpretation of the study results, participation in the formulation of conclusions; Sergey O. Mazurenko—approval of the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data, and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this work is exempt from the ethics approval process.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Alexey S. Kolbin is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гомон Юлия Михайловна, д-р мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>
gomonmd@yandex.ru

Касимова Алина Рашидовна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Колбин Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Стрижелецкий Валерий Викторович, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>
b4@zdrav.spb.ru

Иванов Игорь Григорьевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-4009>
b4@zdrav.spb.ru

Мазуренко Сергей Олегович, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>
b4@zdrav.spb.ru

Yulia M. Gomon, Dr. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>
gomonmd@yandex.ru

Alina R. Kasimova, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
kasi-alina@yandex.ru

Alexey S. Kolbin, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>
alex.kolbin1971@gmail.com

Valery V. Strizheletsky, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>
b4@zdrav.spb.ru

Igor G. Ivanov.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3040-4009>
b4@zdrav.spb.ru

Sergey O. Mazurenko, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>
b4@zdrav.spb.ru

Статья поступила 31.01.2022
После доработки 30.04.2022
Принята к печати 30.08.2022

Article was received 31 January 2022
Revised 30 April 2022
Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.03:615:22

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Оригинальная статья | Original article



Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами

Г.Н. Гильдеева¹, А.А. Чапленко¹, В.И. Юрков², Е.С. Степанова^{2,✉}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² ООО «Медикал Девелопмент Эдженси», Краснопресненская наб., д. 12, Москва, 123610, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Степанова Елена Сергеевна es@mda-cro.com

РЕЗЮМЕ

Новые оральные антикоагулянты считаются не менее эффективными или превосходят по эффективности антагонисты витамина К (варфарин) и включены в современные рекомендации по лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний. Была показана эффективность применения препаратов ривароксабана для борьбы с тромботическими осложнениями новой коронавирусной инфекции COVID-19. Широкое использование препаратов ривароксабана в клинической практике делает актуальной разработку его воспроизведенных лекарственных препаратов.

Цель работы: сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности в исследовании биоэквивалентности препаратов ривароксабана у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

Материалы и методы: исследовали биоэквивалентность препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), при их однократном приеме по одной таблетке здоровыми добровольцами натощак. В открытое рандомизированное перекрестное исследование были включены 46 здоровых добровольцев. Препараты (исследуемый и референтный) назначались однократно с последующим забором крови в течение 48 ч. Период «отмывки» между периодами исследования составлял 7 сут. Количественное определение концентрации ривароксабана в образцах плазмы крови осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты: в ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, в том числе серьезных, при применении тестируемого и референтного препаратов. Рассчитаны фармакокинетические параметры при приеме препаратов Ривароксабан и Ксарелто® соответственно: C_{max} 134,6 ± 58,0 и 139,9 ± 49,3 нг/мл, AUC_{0-48} 949,7 ± 354,5 и 967,6 ± 319,9 нг×ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ 986,9 ± 379,7 и 1003,6 ± 320,4 нг×ч/мл, $T_{1/2}$ 8,2 ± 3,2 и 7,8 ± 3,3 ч. Границы 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ составили 88,04–108,67, 89,42–104,92 и 89,44–104,81% соответственно.

Выводы: исследуемый препарат Ривароксабан и референтный препарат Ксарелто® имеют схожие фармакокинетические профили ривароксабана и одинаковые профили безопасности. Доказана биоэквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

Ключевые слова: ривароксабан; фармакокинетика; биоэквивалентность; новые оральные антикоагулянты; профиль безопасности

Для цитирования: Гильдеева Г.Н., Чапленко А.А., Юрков В.И., Степанова Е.С. Сравнительное изучение биоэквивалентности препаратов, содержащих ривароксабан, при однократном приеме здоровыми добровольцами. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):293–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Single-Dose Bioequivalence Study of Rivaroxaban-Containing Medicinal Products in Healthy Volunteers

G.N. Gildeeva^{1,2}, A.A. Chaplenko¹, V.I. Yurkov², E.S. Stepanova^{2,✉}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² Medical Development Agency LLC, 12 Krasnopresnenskaya Emb., Moscow, 123610, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Elena S. Stepanova** es@mda-cro.com

ABSTRACT

Therapeutically, new oral anticoagulants (NOACs) are considered to be non-inferior or superior to vitamin K antagonists (warfarin). NOACs are included in current guidelines for the treatment of various cardiovascular diseases. Rivaroxaban medicinal products have been shown to effectively fight thrombotic complications of the new coronavirus infection, COVID-19. The wide clinical use of rivaroxaban products motivates the development of generics.

The aim of the study was to compare the pharmacokinetics and safety of rivaroxaban medicinal products in a single-dose bioequivalence study in healthy volunteers under fasting conditions.

Materials and methods: the bioequivalence study compared single-dose oral administration of Rivaroxaban, 10 mg film-coated tablets (NovaMedica Innotech LLC, Russia), and the reference product Xarelto®, 10 mg film-coated tablets (Bayer AG, Germany), in healthy volunteers under fasting conditions. The open, randomised, cross-over trial included 46 healthy volunteers. Each of the medicinal products (the test product and the reference product) was administered once; blood samples were collected during the 48 h after the administration. The washout between the study periods lasted 7 days. Rivaroxaban was quantified in plasma samples of the volunteers by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

Results: no adverse events or serious adverse events were reported for the test and reference products during the study. The following pharmacokinetic parameters were obtained for Rivaroxaban and Xarelto®, respectively: C_{max} of 134.6 ± 58.0 ng/mL and 139.9 ± 49.3 ng/mL, AUC_{0-48} of 949.7 ± 354.5 ng×h/mL and 967.6 ± 319.9 ng×h/mL, $AUC_{0-\infty}$ of 986.9 ± 379.7 ng×h/mL and 1003.6 ± 320.4 ng×h/mL, $T_{1/2}$ of 8.2 ± 3.2 h and 7.8 ± 3.3 h. The 90% confidence intervals for the ratios of C_{max} , AUC_{0-48} , and $AUC_{0-\infty}$ geometric means were 88.04–108.67%, 89.42–104.92% and 89.44–104.81%, respectively.

Conclusions: the test product Rivaroxaban and the reference product Xarelto® were found to have similar rivaroxaban pharmacokinetics and safety profiles. The study demonstrated bioequivalence of the medicinal products.

Key words: rivaroxaban; pharmacokinetics; bioequivalence; new oral anticoagulants; safety profile

For citation: Gildeeva G.N., Chaplenko A.A., Yurkov V.I., Stepanova E.S. Single-dose bioequivalence study of rivaroxaban-containing medicinal products in healthy volunteers. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):293–301. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-293-301>

Введение

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) считаются более эффективными препаратами по сравнению с антагонистами витамина К, что отражено в современных клинических рекомендациях по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий [1], пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями [2]. Целью разработки НОАК был поиск «идеального антикоагулянта» [3], обеспечивающего высокую эффективность и безопасность проводимой терапии. В отличие от варфарина НОАК ингибируют какой-либо один конкретный фактор в коагуляционном каскаде.

Одним из важнейших представителей НОАК является ривароксабан, который быстро и конкурентоспособно связывает фактор Ха через S1 и S4 зоны, таким образом прерывая генерацию тромбина [4–6], при этом данный процесс является обратимым и высокоселективным. Кроме того, этот прямой ингибитор фактора Ха снижает прокоагулянтную способность активированных моноцитов и макрофагов, оказывает противовоспалительное действие, блокируя секрецию воспалительных хемокинов [7]. Данный эффект обусловлен ингибированием генерации тромбина [8, 9]. Ривароксабан имеет широкое терапевтическое окно, минимальное взаимодействие с пищей и очень ограниченное взаимодействие с другими лекарственными препаратами [10]. Особенностями его фармакокинетики является высокая биодоступность (до 80%) и быстрая абсорбция, максимальная концентрация достигается через 1,5–4 ч после приема, при этом около 90% ривароксабана связывается с белками плазмы. Применение ривароксабана чрезвычайно актуально в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, поскольку данное заболевание может сопровождаться тромбоцитарными осложнениями [11, 12].

Для государственной регистрации воспроизведенного препарата, а также для формирования перечня взаимозаменяемых препаратов в Российской Федерации необходимо подтверждение эквивалентности фармакокинетического профиля и профиля безопасности воспроизведенного препарата оригинальному¹, что определяет его итоговую клиническую эффективность.

Цель работы — сравнительное изучение фармакокинетики и безопасности в исследовании

биоэквивалентности препаратов ривароксабана у здоровых добровольцев после однократного приема натошак.

Материалы и методы

Исследовали биоэквивалентность препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), при их однократном приеме по одной таблетке здоровыми добровольцами натошак.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации лекарственные препараты ривароксабана в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представлены в дозировках 2,5, 10, 15, 20 мг. Как правило, исследование биоэквивалентности проводят для наибольшей дозировки. В данном случае это неприменимо, поскольку разные дозировки ривароксабана имеют различные показания к применению и способы применения. Изучена биоэквивалентность препаратов в дозе 10 мг.

Исследование проведено на базе ГБУЗ АО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница» в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и регламентировалось действующим законодательством Евразийского экономического союза². Получено одобрение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 270 от 06.04.2021) на проведение исследования, разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования (протокол заседания № 339 от 05.07.2021).

В одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование биоэквивалентности двух препаратов ривароксабана после однократного приема натошак были включены 46 добровольцев мужского пола в возрасте от 24 до 42 лет (в среднем $27,1 \pm 6,4$ года) с индексом массы тела $23,4 \pm 2,5$ кг/м², готовых придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования. Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 23 человека. Все добровольцы подписали информированное согласие

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

на участие в исследовании. Все добровольцы завершили участие в исследовании в соответствии с его протоколом.

Исследование состояло из периода скрининга (до 10 сут), двух периодов забора образцов крови после приема препаратов (48 ч) и периода «отмывки» (7 сут), завершения исследования. Период наблюдения уровня концентрации ривароксабана в крови после приема препарата был выбран на основании данных литературы³ [13], где указано, что 48 ч достаточно для достижения площади под фармакокинетической кривой (кривой «концентрация–время», AUC) более 80% от $AUC_{0-\infty}$.

При скрининге добровольцы проходили обследование, включающее врачебный осмотр, сбор анамнеза, данные физикального обследования по основным органам и системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная), измерение роста и массы тела, оценку жизненно важных показателей (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела), снятие электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Всем добровольцам были выполнены лабораторные исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время), анализ на серологические маркеры ВИЧ, гепатитов В и С, сифилиса, тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе и анализ мочи на наличие наркотических веществ.

В первом периоде исследования добровольцы были рандомизированы в группы по последовательностям приема препаратов TR (группа А) и RT (группа В) в соответствии со схемой рандомизации, где Т – исследуемый препарат Ривароксабан, R – референтный препарат Ксарелто®.

В каждом периоде исследования добровольцев госпитализировали не позднее чем за 1 ч до запланированного приема препарата. Добровольцы получали по 1 таблетке (10 мг) одного из препаратов после 10 ч голодания (на тощак). Для отбора крови во временные точки до 12 ч после приема препарата добровольцам устанавливались катетеры. Отбор крови через 24 и 48 ч после введения препаратов производили путем венепункции. Всего в каждом периоде было взято 17 образцов крови по 5 мл: за 15 мин

до приема препарата и через 0,5; 1,0; 1,33; 1,66; 2,0; 2,33; 2,66; 3,0; 3,5; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0 и 48,0 ч после приема препарата.

В двух периодах исследования оценивали жизненно важные показатели (АД, ЧСС, ЧДД, температура тела), регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ). Учитывая фармакологический эффект препаратов ривароксабана и его механизм действия, оценивали параметры коагулограммы добровольцев исследования. В конце второго периода исследования проводили физикальный осмотр добровольцев с оценкой жизненно важных функций, ЭКГ и лабораторные исследования (общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови). На основании регистрируемых показателей делали выводы о профилях безопасности исследуемого и референтного препаратов.

Пробоподготовка

Отобранные в вакуумные пробирки с K_2 ЭДТА (дикалий этилендиаминтетрауксусная кислота) в качестве антикоагулянта образцы крови добровольцев центрифугировали при 1600 (± 150) g в течение 10 мин при температуре не выше +4 °С. Плазму незамедлительно замораживали и хранили до проведения анализа при температуре не выше –60 °С.

Аналитический метод и хроматографическая система

Перед анализом образцы плазмы крови размораживали при комнатной температуре. Пробоподготовка заключалась в извлечении аналита при помощи жидкость-жидкостной экстракции этилацетатом. Количественный анализ проводили в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP). Для определения концентрации ривароксабана и ривароксабана-d4 (внутреннего стандарта) был разработан и валидирован чувствительный и высокоселективный биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) с применением системы ВЭЖХ LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и масс-спектрометрического детектора с тройным квадрупольным масс-анализатором AB Sciex API 4000/2 (США).

Хроматографические условия: изократический режим элюирования, колонка YMC-Triart C18, 100×2,1 мм, размер частиц 5 мкм (YMC CO., LTD, Япония). Подвижная фаза А: вода :

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

ацетонитрил : уксусная кислота 95:5:0,1; подвижная фаза В ацетонитрил : вода : уксусная кислота 95:5:0,1; изократический режим элюирования, в соотношении фаза А : фаза В 4:6, скорость потока 300 мкл/мин. Анализ проводили в режиме регистрации положительных ионов. Метод ионизации – электрораспыление. Настройки масс-спектрометра: потенциал декластеризации ионов 85 В, напряжения на электроспее 5500 В, температура ионного источника 600 °С, входной потенциал 10 В, время измерения 400 мс. Газ ячейки соударений – азот, целевые переходы m/z 436,4→144,8 для ривароксабана, 440,3→144,8 для его изотолога ривароксабана-d4.

Метод был селективен, нижний предел количественного определения (НПКО) ривароксабана составил 0,5 нг/мл. Согласно данным литературы, такой НПКО обеспечивает определение концентрации на уровне менее 5% от C_{max} [13]. Линейный диапазон метода 0,5–400 нг/мл. В одной аналитической серии правильность определения ривароксабана в плазме крови в диапазоне концентраций 0,5–400 нг/мл варьировала от 93,0 до 97,7% с коэффициентом вариации 0,4–2,3%. Между тремя аналитическими сериями (в 2 разных дня) правильность определения ривароксабана в плазме крови в диапазоне концентраций 0,5–400 нг/мл варьировала от 97,5 до 102,4% с коэффициентом вариации 2,9–5,9%. Было доказано отсутствие эффекта переноса. В рамках валидации метода оценивали матричный эффект ривароксабана (коэффициент вариации матричного фактора $CV_{MF} \leq 6,25\%$), в том числе на гемолизированной и на гиперлипидемической плазме ($CV_{MF} \leq 4,60\%$). Степень извлечения ривароксабана составила $89 \pm 2\%$, ривароксабана-d4 – $87 \pm 1\%$.

Была доказана стабильность аналита в плазме крови при комнатной температуре в течение 24 ч, при температуре ≤ -18 °С в течение 83 сут и при температуре ≤ -65 °С в течение 21 сут. Доказана стабильность ривароксабана в трех циклах замораживания-оттаивания при температуре ≤ -18 °С, ≤ -65 °С и при комнатной температуре. Концентрации ривароксабана были стабильны в образцах, подготовленных к анализу, в течение 1 ч при комнатной температуре и 90 ч при температуре 15 °С (температура автосамплера). Ривароксабан был стабилен в цельной крови (до получения плазмы) в течение 40 мин при комнатной температуре.

Концентрации ривароксабана оставались стабильными в исходном растворе в течение 110 сут при комнатной температуре. Рабочие растворы ривароксабана и ривароксабана-d4 оставались стабильными в течение 6 сут при температуре 4 °С.

Разработанный метод удовлетворял всем валидационным критериям⁴ и был применен для анализа биообразцов исследования биоэквивалентности препаратов ривароксабана.

Фармакокинетический анализ

Профили изменения концентраций (С) в плазме крови во времени (t), зарегистрированные после приема препаратов, характеризовали максимальной концентрацией лекарственного вещества (C_{max}), временем достижения максимальной концентрации (T_{max}), площадью под кривой «концентрация–время» (AUC) в пределах от нуля до момента последнего отбора пробы крови (t = 48 ч).

Статистическая обработка данных

Заключение о биоэквивалентности делается на основании расчета трех основных фармакокинетических параметров: C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$. Отношение данных параметров исследуемого лекарственного препарата к референтному лекарственному препарату должно лежать в интервале 80,00–125,00% при 90% доверительном интервале (ДИ). Логнормальное распределение фармакокинетических параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ проверяли при помощи теста Шапиро–Уилка. В соответствии с этим сравнение средних значений фармакокинетических параметров исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а ДИ строили для отношений соответствующих средних значений.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Software Phoenix WinNonlin® версия 7.0 и SASR версия 9.4. Статистический анализ выполняли в один этап после завершения биоаналитических процедур и расчета фармакокинетических параметров.

Результаты и обсуждение

Усредненные фармакокинетические параметры ривароксабана в плазме крови добровольцев после однократного приема препаратов Ривароксабан и Ксарелто® представлены в таблице 1.

Выбранный НПКО аналитического метода, а также период наблюдения до 48 ч после

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

приема препарата обеспечили надежную оценку длительности экспозиции. Полученные значения AUC_{0-48} перекрывают более 80% $AUC_{0-\infty}$.

Полученные средние значения фармакокинетических параметров не имели значительных отличий от опубликованных ранее данных для представленных на фармацевтическом рынке препаратов ривароксабана. Так, по нашим данным, C_{max} для тестируемого и референтного препаратов ривароксабана составили $134,6 \pm 58,0$ и $133,9 \pm 49,3$ нг/мл соответственно. В работе S. Ding и соавт. [13] среднее значение C_{max} для ривароксабана составляло 127 ± 51 нг/мл. Согласно инструкции по применению референтного препарата Ксарелто®, период полувыведения ривароксабана составляет от 5 до 9 ч⁵. Рассчитанные периоды полувыведения ривароксабана при приеме добровольцами исследования тестируемого и референтного препаратов укладываются в приведенный диапазон.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов основан на оценке 90% ДИ для отношения геометрических средних параметров AUC_{0-48} и C_{max} (табл. 2).

90% ДИ для отношения скорректированных геометрических средних исследуемого

препарата и препарата сравнения составили для C_{max} , AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ 88,04–108,67, 89,42–104,92 и 89,44–104,81% соответственно, то есть находились в пределах критерия приемлемости 80,00–125,00%⁶.

Оценка профилей безопасности показала хорошую переносимость испытуемого и референтного препаратов. Параметры коагулограммы у добровольцев после приема препаратов Ривароксабан и Ксарелто® не выходили за пределы физиологической нормы. За время проведения исследования ни у одного из добровольцев не были зарегистрированы НЯ, в том числе СНЯ. Кровотечений при однократном приеме препаратов Ривароксабан или Ксарелто® также не наблюдалось. По данным физикального осмотра, динамики основных жизненных показателей (АД, ЧСС, температуры тела), общеклинического анализа крови и мочи, а также результатов интерпретации ЭКГ, клинически значимых отклонений в состоянии выявлено не было. На основании полученных данных можно сделать заключение, что исследуемый препарат Ривароксабан и референтный препарат Ксарелто® имеют сходные профили безопасности.

Таблица 1. Усредненные значения фармакокинетических параметров ривароксабана после однократного приема препаратов в дозе 10 мг

Table 1. Mean pharmacokinetic parameters of rivaroxaban after a single 10 mg dose of the studied medicinal products

Параметр Parameter	Ривароксабан (исследуемый препарат) Rivaroxaban (test product)		Ксарелто® (референтный препарат) Xarelto® (reference product)	
	Значение, $M \pm SD$ Value, $M \pm SD$	CV, %	Значение, $M \pm SD$ Value, $M \pm SD$	CV, %
C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/mL	$134,6 \pm 58,0$	43,1	$133,9 \pm 49,3$	36,8
AUC_{0-48} , нг×ч/мл AUC_{0-48} , ng×h/mL	$949,7 \pm 354,5$	37,3	$967,6 \pm 319,9$	33,1
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng×h/mL	$986,9 \pm 379,7$	37,3	$1003,6 \pm 320,4$	31,9
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	$8,2 \pm 3,2$	36,4	$7,8 \pm 3,3$	33,2
$AUC_{0-48}/AUC_{0-\infty}$	$0,963 \pm 0,029$	3,1	$0,964 \pm 0,059$	6,2

Примечание. $M \pm SD$ – среднее \pm стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-48} – площадь под фармакокинетической кривой от нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой, рассчитанная от нулевого значения времени до бесконечности; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Note. $M \pm SD$ – mean value \pm standard deviation; CV – coefficient of variation; C_{max} – maximum concentration; AUC_{0-48} – area under the pharmacokinetic curve from time zero (the moment of receiving a product) to the last blood sample; $AUC_{0-\infty}$ – area under the pharmacokinetic curve from time zero to infinity; $T_{1/2}$ – half-life period.

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 2. 90% доверительные интервалы для отношений средних значений параметров C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ ривароксабана и коэффициенты вариальности для них

Table 2. 90% confidence intervals for the ratios of rivaroxaban C_{max} , AUC_{0-48} , and $AUC_{0-\infty}$ geometric means with the corresponding coefficients of variation

Параметр <i>Parameter</i>	Соотношение средних геометрических (R/T) <i>Ratio of G_{mean} values (R/T)</i>	CV_{intra} , %	90% доверительный интервал <i>90% confidence interval</i>	<i>p</i> -значение* <i>p-value*</i>	
				T	R
C_{max}	0,978	30,73	88,04–108,67	0,348	0,268
AUC_{0-48}	0,967	23,11	89,42–104,92	0,860	0,286
$AUC_{0-\infty}$	0,968	22,91	89,44–104,81	0,920	0,430

Примечание. R – reference (референтный препарат); T – test (тестируемый препарат); C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-48} – площадь под фармакокинетической кривой от нулевого значения времени (момент приема препарата) до времени отбора последнего образца крови; $AUC_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой, рассчитанная от нулевого значения времени до бесконечности; CV_{intra} – внутрииндивидуальный коэффициент вариации.

* *p*-значение критерия Шапиро–Уилка.

Note. R – reference product; T – test product; C_{max} – maximum concentration; AUC_{0-48} – area under the pharmacokinetic curve from time zero (the moment of receiving a product) to the last blood sample; $AUC_{0-\infty}$ – area under the pharmacokinetic curve from time zero to infinity; G_{mean} – geometric mean; CV_{intra} – intra-individual coefficient of variation.

* *p*-value of Shapiro–Wilk W-test.

Заключение

На основании результатов проведенного открытого рандомизированного сравнительного перекрестного исследования по изучению биоэквивалентности препарата Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия) референтному препарату Ксарелто®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг («Байер АГ», Германия), содержащих ривароксабан в качестве действующего вещества, установлены сходные фармакокинетические профили и профили безопасности исследуемого и референтного препаратов. Сравнительная оценка основных фармакокинетических параметров ривароксабана в плазме крови добровольцев, принимавших исследуемый и референтный препарат, показала, что 90% ДИ отношений средних геометрических значений для C_{max} , AUC_{0-48} и $AUC_{0-\infty}$ не выходят

за пределы установленных протоколом границ 80,00–125,00%.

Исследуемый препарат Ривароксабан биоэквивалентен референтному препарату Ксарелто®, обладает хорошей переносимостью и, предположительно, сопоставимой клинической эффективностью. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Ривароксабан, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия) к применению у пациентов на территории Российской Федерации. Использование в отечественной клинической практике воспроизведенного препарата ривароксабана позволит уменьшить финансовое бремя ведения пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями и повысить уровень доступности качественной и высокоэффективной медицинской помощи.

Литература / References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kearon C, Akl EA, Omelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood*. 2005;105(2):453–63. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4195>
- Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, Nehmiz G, Lemke U, Timmer W, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):490–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x>
- Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, Lampe T, Pernerstorfer J, Schlemmer KH, et al. Discovery

- of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem.* 2005;48(19):5900–8. <https://doi.org/10.1021/jm050101d>
6. Laux V, Perzborn E, Kubitzka D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(5):515–23. <https://doi.org/10.1055/s-2007-982083>
 7. Laurent M, Varin R, Joimel U, Li H, Lu H, Blot E, et al. A novel mechanism of action of rivaroxaban: inhibition of monocyte and macrophage procoagulant activity and consequence on inflammatory process. *Blood.* 2009;114(22):3124. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.3124.3124>
 8. Bachli EB, Pech CM, Johnson KM, Johnson DJ, Tuddenham EG, McVey JH. Factor Xa and thrombin, but not factor VIIa, elicit specific cellular responses in dermal fibroblasts. *J Thromb Haemost.* 2003;1(9):1935–44. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00363.x>
 9. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, Abe R, Honda A, Ishibashi T, Shimizu H. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2004;279(14):13729–37. <https://doi.org/10.1074/jbc.m400150200>
 10. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 2003;1(7):1504–14. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00298.x>
 11. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Bull S, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: the PREVENT-HD study. *Am Heart J.* 2021;235:12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.02.001>
 12. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8)
 13. Ding S, Wang L, Xie L, Zhou S, Chen J, Zhao Y, et al. Bioequivalence study of 2 formulations of rivaroxaban, a narrow-therapeutic-index drug, in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):346–52. <https://doi.org/10.1002/cpdd.742>

Вклад авторов. Г.Н. Гильдеева – координация проведения исследования, контроль за проведением клинического этапа исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.А. Чапленко – статистическая обработка данных; В.И. Юрков – планирование, контроль выполнения аналитического этапа исследования, составление отчетов и заключения по исследованию, участие в написании текста рукописи; Е.С. Степанова – участие в написании и редактировании текста рукописи.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации. Получено одобрение Совета по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение исследования (выписка из протокола заседания № 270 от 06.04.2021), получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования (протокол заседания № 339 от 05.07.2021).

Согласие пациентов. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Authors' contributions. Geliya N. Gildeeva—coordination of the study, supervision over the clinical part of the study, approval of the final version of the manuscript for publication; Alexander A. Chaplenko—statistical analysis of data; Vladimir I. Yurkov—planning of the study, supervision over the analytical part of the study, preparation of study reports and conclusions, participation in the writing of the manuscript; Elena S. Stepanova—participation in the writing and editing of the manuscript.

Ethics approval. The study was conducted in full compliance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract from the minutes of the meeting No. 270 of April 6, 2021); the permission to conduct the clinical trial was received from the Ministry of Health of the Russian Federation (minutes of the meeting No. 339 of July 5, 2021).

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «МИРА АВРОРА» (Россия).

Acknowledgements. The study was supported by MIRA AURORA LLC (Russia).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Гильдеева Гэлия Нязыфовна, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru

Чапленко Александр Андреевич, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru

Юрков Владимир Игоревич, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9361-0320>

vy@mda-cro.com

Степанова Елена Сергеевна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

es@mda-cro.com

Geliya N. Gildeeva, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru

Alexander A. Chaplenko, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru

Vladimir I. Yurkov, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9361-0320>

vy@mda-cro.com

Elena S. Stepanova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

es@mda-cro.com

Статья поступила 27.05.2022

После доработки 29.07.2022

Принята к печати 30.08.2022

Article was received 27 May 2022

Revised 29 July 2022

Accepted for publication 30 August 2022

УДК 615.015.2:616-002.5:616.61
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>



Оригинальная статья | Original article



Фармакотерапия в многопрофильном педиатрическом стационаре: полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий на примере клинического случая

М.Н. Костылева^{1,2}, А.Б. Строк^{1,3,✉}, С.С. Постников^{1,2}, А.Н. Грацианская², А.Е. Ермилин^{1,2}

¹ Российская детская клиническая больница федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский пр-т, д. 117, Москва, 119571, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Строк Алина Борисовна strok_ab@pfur.ru

РЕЗЮМЕ

Проблемы, к которым приводит полипрагмазия, признаны и широко обсуждаются в медицинском сообществе. Мультиморбидность, нередко встречающаяся в педиатрической практике, сопровождается увеличением количества лекарственных назначений, поэтому необходим активный поиск инструментов, позволяющих снизить возможный риск и частоту нежелательных лекарственных взаимодействий у педиатрических пациентов.

Цель работы: на примере клинического случая показать необходимость контроля в педиатрической практике совместного применения препаратов, в том числе с использованием лабораторного мониторинга фармакокинетических показателей.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ сведений из архивной медицинской документации ребенка 11 лет с нефротическим синдромом на фоне сопутствующего туберкулезного процесса, проходившего стационарное лечение с применением иммуносупрессантов в Российской детской клинической больнице в период с мая по июль 2018 г.

Результаты: назначение циклоспорина для терапии нефротического синдрома послужило причиной проведения контроля концентрации препарата в плазме крови ввиду возможного фармакокинетического взаимодействия с лекарственными препаратами для лечения сопутствующего заболевания. Было выявлено взаимодействие циклоспорина и рифампицина на уровне биотрансформации. На фоне коррекции сопутствующей терапии (отмена рифампицина) отмечено достижение целевых значений концентрации циклоспорина в плазме крови ребенка, снижение протеинурии и гиперхолестеринемии, повышение уровня общего белка в крови, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии основного заболевания.

Выводы: полученные данные позволяют предположить, что лабораторное мониторирование фармакокинетических показателей в условиях полипрагмазии в педиатрической практике может повысить эффективность терапии, предотвратить нерациональное комбинирование препаратов и развитие нежелательных лекарственных взаимодействий при их применении.

© М.Н. Костылева, А.Б. Строк, С.С. Постников, А.Н. Грацианская, А.Е. Ермилин, 2022

Ключевые слова: полипрагмазия; мультиморбидность; дети; гломерулонефрит; терапевтический лекарственный мониторинг; иммунодепрессанты; циклоспорин; рифампицин; межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Костылева М.Н., Строк А.Б., Постников С.С., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е. Фармакотерапия в многопрофильном педиатрическом стационаре: полипрагмазия и риск лекарственных взаимодействий на примере клинического случая. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(3):302–314. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>

Pharmacotherapy in a Multidisciplinary Paediatric Hospital: Polypharmacy and Drug–Drug Interaction Risk Illustrated with a Clinical Case

M.N. Kostyleva^{1,2}, A.B. Strok^{1,3,✉}, S.S. Postnikov^{1,2}, A.N. Gratsianskaya², A.E. Ermilin^{1,2}

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117 Leninsky Ave, Moscow 119571, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Corresponding author: Alina B. Strok strok_ab@pfur.ru

ABSTRACT

Nowadays, the problems caused by polypharmacy are recognised and widely discussed in the medical community. Multimorbidity, which is not uncommon in paediatric practice, comes with an increase in the number of prescriptions and necessitates an active search for tools to reduce the potential risk and frequency of adverse drug–drug interactions in paediatric patients.

The aim of the study was to use a clinical case to illustrate the need for monitoring, including laboratory monitoring of pharmacokinetic parameters, during concomitant therapy in paediatric practice.

Materials and methods: the study consisted in a retrospective analysis of the archived medical records of an 11-year-old child with nephrotic syndrome associated with a concomitant tuberculous process who had been receiving inpatient treatment with immunosuppressants at the Russian Children's Clinical Hospital from May to July 2018.

Results: the prescription of cyclosporine for nephrotic syndrome entailed monitoring of plasma drug levels for potential pharmacokinetic interactions with the medicinal products used to treat the concomitant disease. The monitoring revealed an interaction between cyclosporine and rifampicin at the level of biotransformation. An adjustment of the concomitant therapy (discontinuation of rifampicin) allowed for achieving the target blood cyclosporine concentration, decreasing proteinuria and hypercholesterolemia, and increasing the blood total protein level in the child, which indicated the effectiveness of the ongoing treatment for the chief complaint.

Conclusions: the data obtained suggest that laboratory monitoring of pharmacokinetic parameters in paediatric polypharmacy can increase the effectiveness of therapy and prevent adverse reactions and irrational combination of medicinal products.

Key words: polypharmacy; multimorbidity; children; glomerulonephritis; therapeutic drug monitoring; immunosuppressants; cyclosporine; rifampicin; drug interactions

For citation: Kostyleva M.N., Strok A.B., Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. Pharmacotherapy in a multidisciplinary paediatric hospital: polypharmacy and drug–drug interaction risk illustrated with a clinical case. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(3):302–314. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-302-314>

Поменьше лекарств, только самые необходимые.**Б.Е. Вотчал****Введение**

В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к увеличению количества лекарственных препаратов (ЛП), принимаемых пациентами одновременно для коррекции различных нарушений. Назначение нескольких ЛП неизбежно как при наличии у пациента коморбидной патологии, так и при невозможности достижения приемлемого терапевтического эффекта с помощью монотерапии. По данным В. Guthrie и соавт. (2015), количество пациентов, принимающих одновременно 5 и более препаратов, в период с 1995 по 2010 г. выросло с 12 до 22% в популяции, а применяющих 10 и более препаратов – с 1,9 до 5,8% [1]. Объяснением этому могут служить, во-первых, тенденция к хронизации болезней среди пациентов всех возрастов, а во-вторых, – профилактический прием препаратов пациентами, имеющими различные факторы риска развития заболеваний (например, с целью снижения риска сердечно-сосудистых событий). В педиатрической практике, кроме того, возрастает частота назначений off-label «взрослых» препаратов, не разрешенных к применению у детей, что является следствием недостаточного количества клинических исследований с участием детей [2].

В медицинской среде отсутствует консенсус в отношении термина для обозначения одновременного применения нескольких препаратов у одного пациента. Чаще всего используют термины «полипрагмазия» (от греч. *poly* – много, *pragma* – предмет) или «полифармация» (*polypharmacy*) [3–5]. Впервые термин «*polypharmacy*», более распространенный в зарубежной литературе, появился около 150 лет назад и имел значение «многокомпонентные препараты». В каталог естественно-научной литературы с индексацией MeSH (Medical Subject Headings, медицинские предметные рубрики) базы данных MEDLINE Национальной медицинской библиотеки США этот термин был включен лишь в 1997 г., и с тех пор он встречается в научной литературе с различными смысловыми значениями и определениями [6]. Анализ публикаций в крупных базах данных, в том числе MEDLINE, PubMed®, Embase®, Cochrane Central, Web of Science Core Collection, подтвердил

отсутствие единого понятийного аппарата в этом вопросе. В работах по педиатрии наряду с общепринятым термином «полифармация» (*polypharmacy*) для обозначения этого явления в статьях употребляются также термин «поли-терапия» (*polytherapy*), словосочетания «комбинированная фармакотерапия» (*combination pharmacotherapy*), «сопутствующее лечение» (*concomitant medications*) [7]. Использование разных терминов, безусловно, усложняет проведение сравнительных исследований и их последующего метаанализа.

В научных публикациях при определении полипрагмазии чаще всего вводят числовой порог количества препаратов [5]. Этот подход удобен для использования в практике, но критерии выбора точки отсчета не совсем понятны: одновременное применение какого числа препаратов следует считать полипрагмазией – 3 или 5? Или сразу 10? Все ли применяемые препараты должны учитываться при оценке полипрагмазии? В частности, нужно ли учитывать препараты для местного использования, инфузионную терапию? Возможно ли, что количество ЛП, которое считалось полипрагмазией раньше, в настоящее время является вариантом нормы?

Очевидно, что в определенных условиях следует учитывать все назначаемые препараты. Например, у маленьких детей при применении глюкокортикостероидов местного действия (мазь, препараты для назального применения и др.) очень высок риск подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга, поскольку у них величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых [8]. Кроме того, необходимо учитывать, что при наружном применении мазей, содержащих глюкокортикостероиды, у маленьких детей кожные складки, подгузники и пеленки могут оказывать действие, сходное с действием окклюзионной повязки, повышая системную резорбцию действующего вещества препарата¹.

В России полипрагмазией принято считать назначение более 5 препаратов одновременно либо более 10 препаратов на курс лечения. При необходимости таких назначений требуется консультация врача – клинического

¹ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d34fc8a9-a9e2-4100-9769-decc1b0d23b1

фармаколога². По мнению многих авторов, полипрагмазия – это не просто назначение более 5 препаратов одновременно, но и прием большего, чем необходимо, количества ЛП [9]. Поэтому использование именно термина «полипрагмазия» часто указывает на отрицательное отношение врачей к факту совместного назначения нескольких препаратов. Существует и альтернативный подход к выявлению полипрагмазии, основанный на использовании специфических индикаторов, позволяющих определить количество нецелесообразных препаратов или их комбинаций в каждом конкретном случае. Подобный подход распространен в США и Европе, он не имеет целью «измерить» полипрагмазию, а используется скорее для идентификации потенциально опасного назначения для исключения врачебных ошибок [10]. Этот подход представляется более рациональным.

Обычно проблемы полипрагмазии обсуждаются применительно к гериатрической практике, учитывая полиморбидность пожилых пациентов. Полипрагмазия во взрослой практике достаточно распространена и составляет в среднем 4,9 препарата на одного пациента [11]. По запросу «polypharmacy in elderly» в базе данных PubMed® (дата обращения 15.06.2022) доступно более 8200 статей (большая их часть касается применения психиатрических и противосудорожных препаратов), тогда как по запросу «polypharmacy in children» доступно лишь около 700 статей. Вместе с тем листы назначений в медицинских картах детей с хроническими заболеваниями в многопрофильном педиатрическом стационаре выглядят подчас не менее внушительно. Результатом исследования Р.М. Wakaki и соавт. (2018) стало предложение использовать следующее определение: педиатрическая полипрагмазия – назначение или прием двух или более разных препаратов в течение минимум одного дня [7]. Имеющиеся данные литературы [12, 13] дают основания считать, что и в педиатрической практике полипрагмазия – явление нередкое, хотя информация, касающаяся данного аспекта, в отечественной литературе ограничена.

Нерациональное назначение нескольких ЛП одновременно может нанести вред пациенту вследствие развития нежелательных реакций, привести к удлинению сроков пребывания

в стационаре, неоправданному увеличению стоимости лечения, повысить риск возможных медицинских ошибок [6]. Частота развития потенциальных нежелательных межлекарственных взаимодействий (МЛВ) при применении 5 препаратов составляет 40%, а если пациент получает 7 и более препаратов – более 80% [14]. Кроме того, использование препаратов для лечения клинических проявлений уже возникших нежелательных реакций – так называемый «каскад назначений» (prescribing cascade) – тоже увеличивает лекарственную нагрузку на пациента.

Как правило, в руководствах для врачей и клинических рекомендациях представлена информация о лечении одной нозологии, и врачу трудно решить, как поступить в случае мультиморбидности пациента, особенно в педиатрии [15]. Более того, следование одобренным руководствам при лечении нескольких заболеваний у пациента может даже способствовать полипрагмазии и, соответственно, повышению риска возникновения нежелательных реакций вследствие МЛВ.

По данным разных авторов, частота развития МЛВ у взрослых в отделениях интенсивной терапии составляет от 44,3 до 87,9% [16]. J.A. Feinstein и соавт. (2015) приводят данные о частоте развития МЛВ у детей: 45,8–49% в стационаре (без учета профиля отделения) [17]. Эти же авторы провели оценку назначений у пациентов отделений интенсивной терапии 42 педиатрических стационаров США для выявления полипрагмазии и возможных (потенциальных) МЛВ (ПМЛВ) [12]. Показано, что 89% пациентов детского возраста хотя бы в течение 1 сут получали более 5 препаратов, а 68,2% – более 10 препаратов. Общее количество ЛП, полученных одним пациентом за время госпитализации (средняя длительность госпитализации – 3 сут) в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составило 20 препаратов, в среднем – 10 препаратов в сутки. У 41 034 пациентов были идентифицированы 1 332 168 ПМЛВ. Из них 0,8% составили ПМЛВ противопоказанных комбинаций (например, флуконазол + ондансетрон, совместное применение которых может привести к повышению риска удлинения интервала QT; или комбинация ацетилсалициловая кислота + кеторолак, повышающая риск перфорации желудочно-кишечного тракта и кровотечения), в том

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.11.2021 № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

числе 51,1% – серьезные ПМЛВ (например, комбинация фентанил + мидазолам может привести к угнетению дыхания), 42,9% – ПМЛВ средней тяжести (например, комбинация фуросемид + векурония бромид создает угрозу нейромышечной блокады), 5,3% – легкие ПМЛВ. Самая высокая вероятность участия в ПМЛВ отмечена для ЛП группы опиоидов (29,7%), далее следуют препараты для лечения неврологических заболеваний (23,6%), диуретики (18,8%), антибактериальные препараты (18,1%), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (18,0%), неопиоидные анальгетики (10,5%) и антикоагулянты (10,4%). Для отдельных препаратов распределение по частоте развития МЛВ следующее: мидазолам (12,7%), фентанил (12,6%), морфин (11,2%), фуросемид (9,9%), аспирин (8,1%), лоразепам (6,7%), фенобарбитал (5,5%), гепарин (5,5%), эналаприл (4,3%), спиронолактон (4,2%). Авторы сделали вывод, что частота ПМЛВ у детей выше, чем у взрослых, вследствие более высокой частоты некоторых нозологий в детской практике (новообразования, врожденные аномалии, заболевания нервной и сердечно-сосудистой систем, комплексные хронические состояния (complex chronic conditions)) и более длительного пребывания педиатрических пациентов в ОРИТ [16]. Очевидно также, что чем больше пациент получает ЛП, тем выше вероятность любого ПМЛВ.

В некоторых случаях полипрагмазия может быть оправданной (целесообразной), например в случае синергизма, повышения эффективности препаратов, а в других – неоправданной и проблематичной (в случае появления нежелательных эффектов, повышения стоимости лечения, снижения приверженности пациентов к лечению) [10, 18]. В случае оправданной, полезной полипрагмазии должны быть приведены серьезные доказательства рациональности сочетаний ЛП, использование которых приводит к улучшению качества жизни пациентов и ее продолжительности. В то же время ЛП при одновременном применении должны обладать приемлемым профилем безопасности: например, доказана эффективность и относительная безопасность комбинированной терапии

при артериальной гипертензии [19], муковисцидозе³, эрадикации *Helicobacter pylori* [20]. Основанием для назначения нескольких лекарственных средств даже при отсутствии доказательств, основанных на данных специальной литературы или практического опыта, может быть желание пациента (законных представителей), но в этих случаях необходимо тщательно документировать подобные основания [10]. Существует мнение, что в недалеком будущем для оптимального назначения ЛП врач вынужден будет выходить за рамки доказательных алгоритмов для диалога с информированным пациентом [21].

Чтобы оценить уместность полипрагмазии, применяют различные стратегии, принятые в основном для пожилых пациентов и использующие различные индикаторы: в США – критерии Бирса, в Европейском союзе – критерии STOPP/START (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool Alert doctors to the Right Treatment) и EU(7)-PIM list (European list of potentially inappropriate medications for older people), во Франции – French consensus panel list и др. [22, 23]. В нашей стране не существует утвержденных методик оценки уместности полипрагмазии, но есть опыт успешного применения, например, критериев Бирса⁴ и критериев STOPP/START⁵ для повышения качества терапии у пожилых пациентов. В педиатрии подобные критерии практически не используются.

Таким образом, на сегодняшний день проблемы, к которым приводит полипрагмазия, признаны и широко обсуждаются в медицинском сообществе. Одновременно идет и активный поиск инструментов, позволяющих снизить частоту и риски нерационального множественного комбинирования ЛП, в том числе в педиатрической практике.

Цель работы – на примере клинического случая показать необходимость контроля в педиатрической практике совместного применения препаратов, в том числе с использованием лабораторного мониторинга фармакокинетических показателей.

³ Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации Союза педиатров России, Ассоциации медицинских генетиков, Российского респираторного общества, Российского трансплантологического общества, Ассоциации детских врачей Московской области. М.; 2021.

⁴ Данилина КС, Головина ОВ, Сычев ДА. Опыт применения критериев Бирса в медицинской организации. В кн.: Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. М.; 2018. С. 125–32.

⁵ Данилина КС, Сычев ДА, Головина ОВ, Ильина ЕС. Частота назначения потенциально не рекомендованных по критериям STOPP/START лекарственных препаратов пожилым пациентам терапевтических отделений стационаров: результаты фармакоэпидемиологического исследования. В кн.: Сычев ДА, ред. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие для врачей. М.; 2018. С. 154–7.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ сведений из архивной медицинской документации ребенка, получавшего стационарную медицинскую помощь в Российской детской клинической больнице (далее – РДКБ) в период с мая по июль 2018 г.

Клинический случай

Девочка N., 11 лет, с направительным диагнозом «хронический гломерулонефрит, вторичный на фоне геморрагического васкулита», в мае 2018 г. в плановом порядке была направлена в отделение нефрологии РДКБ для обследования и лечения.

Основные **жалобы при поступлении** на отечность в области лица, стоп, сухой кашель.

Из анамнеза жизни: девочка родилась на 39-й неделе беременности от третьих своевременных родов путем кесарева сечения. Беременность протекала на фоне сифилитической инфекции, фетоплацентарной недостаточности. Масса тела при рождении 2723 г, длина тела 48 см. Оценка по шкале Апгар 7 из 10 баллов. Закричала сразу. К груди приложена на первые сутки. Росла и развивалась нормально. В семье был контакт с больной туберкулезом матерью (мать умерла от туберкулеза в 2015 г.). Ребенок был госпитализирован в сопровождении законного представителя. Данных об отце нет. Наследственность: неизвестна.

Профилактические прививки проведены по возрасту, против кори привита дважды.

Аллергический анамнез не отягощен. Анализы крови: гепатиты В, С, ВИЧ, сифилис – отрицательные от 22.05.2018. Рентген грудной клетки 03.04.2018 и 21.05.2018 – без патологии. Заключение фтизиатра от 04.04.2018: данных за локальный туберкулез нет.

Из анамнеза болезни: с 10.06.2014 по 12.06.2015 проходила лечение в детском туберкулезном отделении с диагнозом «первичный туберкулезный комплекс слева в фазе инфильтрации». С 30.07.2015 по 29.10.2015 – лечение в противотуберкулезном санатории, где при обследовании были выявлены изменения в анализах мочи в виде протеинурии, гематурии. Для дальнейшего обследования ребенок был переведен в отделение терапии туберкулеза легких для детей с целью исключения туберкулеза почек. Данных за туберкулез почек не получено. Поставлен диагноз «нефротический синдром на фоне геморрагического васкулита, хронического гломерулонефрита вторичного».

В марте 2016 г. находилась на стационарном лечении в отделении нефрологии с диагнозом «инфекция мочевыводящих путей на фоне дисметаболической нефропатии. Реконвалесцент по острому нефротическому синдрому». После выписки наблюдалась у нефролога нерегулярно. С 07.03.2018 по 29.03.2018 госпитализирована в детскую районную больницу по месту жительства с диагнозом «геморрагический васкулит, кожно-суставно-абдоминальная форма, активность 3 ст., течение рецидивирующее с почечным синдромом». В анализах мочи протеинурия, гематурия, лейкоцитурия. Получала дипиридамол, пентоксифиллин.

Повторная госпитализация – в апреле 2018 г. с диагнозом «хронический гломерулонефрит вторичный на фоне геморрагического васкулита». У ребенка отмечался нефротический синдром с отеками, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией. С 02.04.2018 была начата терапия преднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут (55 мг/сут). В связи с нарастанием веса и протеинурии была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг (11.04.2018, 13.04.2018). Далее к терапии добавлен циклоспорин 100 мг/сут, доза преднизолона снижена до 42,2 мг/сут. Получала эналаприл, дипиридамол, пентоксифиллин, омега-3, урсодезоксихолевую кислоту, спиронолактон.

Объективные данные на момент поступления: рост ребенка 135 см, вес 32,2 кг. Частота дыхательных движений 20 в минуту, частота сердечных сокращений 88 ударов в минуту, артериальное давление 125/85 мм рт. ст. Состояние ребенка: тяжелое по заболеванию. Самочувствие: относительно удовлетворительное. Телосложение: нормостеническое. Подкожно-жировой слой: избыточный, медикаментозный синдром Кушинга. Кожные покровы: бледные, на голенях, стопах – «старые» экхимозы, петехии. Экхимозы в местах венепункций. Отмечается пастозность век, стоп. Видимые слизистые: чистые, влажные. Лимфатические узлы не увеличены. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Зев чистый, миндалины не увеличены, патологических наложений нет, легкая гиперемия дужек.

Дыхание через нос свободное, отделяемое из носовых ходов отсутствует. Аускультативно – дыхание проводится во все отделы, жесткое, рассеянные сухие и в небольшом количестве разнокалиберные влажные хрипы. Перкуторно границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца – ясные, ритмичные, шумы

не выслушиваются. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, безболезнен. Печень пальпируется у края реберной дуги, эластичная, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Область почек визуально не изменена, симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный. Диурез адекватный. Недержания мочи нет. Недержания кала нет. Сознание ясное. Менингеальные знаки отсутствуют. Общемозговой симптоматики не выявлено.

Целью госпитализации ребенка в РДКБ было проведение коррекции плана лечения по основному заболеванию в отделении нефрологии. Однако с учетом перенесенного туберкулеза в анамнезе требовалось дообследование для уточнения активности туберкулезной инфекции. С предварительным диагнозом «обструктивный бронхит, хронический гломерулонефрит на фоне геморрагического васкулита, перенесенный туберкулез в анамнезе» ребенок поступил в инфекционно-боксерное отделение.

Результаты обследования: при поступлении 31.05.2018 в биохимическом анализе крови снижение уровня общего белка – 48,0 г/л, альбумина – 28,2 г/л; мочевины 4,6 ммоль/л, креатинин 38,04 мкмоль/л, повышен уровень общего холестерина до 12,27 ммоль/л, триглицериды 3,49 ммоль/л, билирубин общий 3,3 мкмоль/л, билирубин прямой 0,8 мкмоль/л, непрямой 2,5 мкмоль/л. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) – 19 МЕ/л, аспартатаминотрансферазы (АсАт) – 24 МЕ/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) общей – 362 Е/л, уровни глюкозы – 7,1 ммоль/л, калия – 5 ммоль/л, натрия – 144,8 ммоль/л, кальция – 1,22 ммоль/л.

В общем анализе крови от 31.05.2018: гемоглобин – 136 г/л, эритроциты – $4,31 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $12,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 26 мм/ч. В общем анализе мочи от 30.05.2018: удельный вес 1022, глюкоза – отрицательно, протеинурия – белок 542 мг/дл, эпителий плоский 2–3 в поле зрения, лейкоциты 4–5 в поле зрения, эритроциты измененные 8–10 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 0–1–2 в поле зрения, бактерии – не обнаружены, фибриноген – 4,9 г/л, D-димер – 349 нг/мл.

В крови определяются антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (*Chlamydia pneumoniae*) в диагностическом титре. Антитела класса IgM, специфичные к *Mycoplasma pneumoniae* – отсутствуют, класса IgA, IgG – отрицательный результат.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек от 30.05.2018: почки расположены обычно, левая $93 \times 41(15)$ мм, правая $95 \times 43(16)$ мм, контуры ровные, дифференцировка паренхимы сохранена, эхогенность умеренно повышена, васкуляризация прослеживается до капсулы, чашечно-лоханочный комплекс не расширен, стенки уплотнены. УЗИ органов брюшной полости без особенностей.

01.06.2018 выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по данным которой имеются следующие изменения: по задней поверхности нижней доли справа линейные фиброзные и интерстициальные уплотнения, с деформацией легочного рисунка, схожие линейные фиброзные изменения в нижних отделах язычковых сегментов. В латеральных отделах S3 и в S4 язычковых сегментов два мелких очага (неоднородных), с краплениями, без перифокальной реакции и признаков реактивации, ранее выявленные на рентгенограмме, вероятно, очаги Гона. Фокусов паренхиматозной инфильтрации в легких не выявлено. Корни структурны, не расширены, в лимфоузлах средостения петрификаты: в паратрахеальных справа – до 3×7 мм, на уровне трахеобронхиального (бифуркационного) – интенсивное включение, в прикорневых слева и справа – до 2 мм.

01.06.2018 проконсультирована фтизиатром. С учетом наличия локального туберкулеза и лечения основного заболевания глюкокортикостероидами рекомендован прием двух препаратов для лечения туберкулеза на весь период глюкокортикостероидной терапии: рифампицин и левофлоксацин внутривенно.

С момента поступления девочка получала терапию: преднизолон, дипиридамо, циклоспорин, эналаприл, пентоксифиллин, спиронолактон, бромгексин, омепразол, калия и магния аспарагинат, кальция карбонат+колекальциферол, урсодезоксихолевая кислота, кларитромицин, ингаляции комбинированным бронхорасширяющим препаратом ипратропия бромид+фенотерол, интраназально гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин). После консультации фтизиатра к проводимому лечению были добавлены рифампицин и левофлоксацин.

Время нахождения в стационаре 01.06.2018 у девочки развился эпизод повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст., которое не купировалось приемом гипотензивных препаратов. На этом фоне возникли судороги. Эпизод судорог повторялся трижды. Судороги купированы введением раствора диазепама.

Для дальнейшего наблюдения и лечения ребенок был переведен в ОРИТ, где находился до 04.06.2018. Прием циклоспорина был приостановлен.

В ОРИТ была проведена инфузионно-корригирующая терапия, продолжалась заместительная терапия, антибактериальная терапия в соответствии с рекомендациями фтизиатра, гормональная терапия, добавлена гипотензивная терапия (амлодипин, лозартан), была отменена бронходилатационная и отхаркивающая терапия. Однако количество получаемых препаратов все так же превышало 10 наименований.

В связи с эпизодами судорожного синдрома было проведено дообследование пациентки. 01.06.2018 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Заключение: в правой теменной области кортикально-субкортикально визуализируются зоны с высокой интенсивностью сигнала в T2 ВИ и Flair, вероятнее всего, ишемического генеза. Кроме того, в стволе мозга на уровне моста отмечается повышение T2-сигнала — нельзя исключить понтинный миелолиз.

В связи с выявлением при МРТ головного мозга очага ишемии 01.06.2018 был назначен гепарин в дозе 10 МЕ/кг/час внутривенно капельно. В динамике под контролем коагулограммы проводилась коррекция дозы гепарина. 04.06.2018 ребенок был переведен из ОРИТ в инфекционно-боксованное отделение, где была продолжена антибактериальная, симптоматическая терапия. С 05.06.2018 внутривенное введение гепарина заменено подкожным введением.

05.06.2018 исследование мокроты методом ПЦР на респираторные инфекции выявило пневмоцистную инфекцию (ДНК *Pneumocystis jirovecii* (carinii)), по поводу которой была назначена терапия препаратом сульфаметоксазол+триметоприм в течение 14 сут.

05.06.2018 выполнена электроэнцефалография (ЭЭГ), по данным которой диффузная, локальная и генерализованная пик-волновая активность в коре больших полушарий не были выявлены. Очаговые и пароксизмальные формы активности также не регистрировались. На фоне диффузных общемозговых изменений активности ирритативного характера в теменно-затылочных отделах полушарий и изменений тормозного характера в лобных отделах полушарий, в височных отделах конвекса регистрировалась межполушарная асимметрия за счет доминирования полиморфной заостренной дельта-активности справа. Функциональные

нагрузки существенно не изменяли паттерн ЭЭГ. Неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия. Назначена противосудорожная терапия вальпроевой кислотой.

С 09.06.2018 в связи с отрицательной динамикой в виде прогрессирующей гипопропротеинемии (в анализе крови от 08.06.2018 уровень общего белка снизился до 43 г/л, альбумина — до 26,5 г/л; в анализе мочи от 08.06.2018 сохранялась протеинурия — белок 101,4 мг/дл, гематурия — эритроциты измененные — 923 в поле зрения) после консультации нефролога было решено начать пульс-терапию метилпреднизолоном (900 мг/сут через день). А с 14.06.2018 решено вновь вернуться к приему циклоспорина в дозе 100 мг/сут, с 15.06.2018 — 150 мг/сут с параллельным осуществлением терапевтического лекарственного мониторинга, то есть под контролем концентрации препарата в плазме крови. С 19.06.2018 снижена доза рифампицина до 300 мг/сут (2 табл. по 150 мг 1 раз/сут). 21.06.2018 суточная доза циклоспорина увеличена до 200 мг/сут, а затем с 26.06.2018 прекращено применение рифампицина в связи со значительным снижением концентрации циклоспорина в плазме крови. Схема применения рифампицина и циклоспорина представлена в таблице 1, динамика концентрации циклоспорина в плазме крови пациентки — на рисунке 1.

С учетом дополнительных данных обследования и клинической картины диагноз был дополнен: «нефротический синдром. Клинически излеченный первичный туберкулезный комплекс с исходом в петрификат, кальцинат слева. Пневмоцистная инфекция (от 05.06.2018). Симптоматическая эпилепсия. Полинейропатический синдром токсического генеза. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря».

Результаты лабораторных исследований на фоне лечения. Общий анализ крови от 03.07.2018: гемоглобин — 121 г/л, эритроциты — $4,21 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $13,2 \times 10^9/л$, СОЭ 26 мм/ч. Общий анализ мочи от 03.07.2018: удельный вес 1009, глюкоза — не обнаружено, белок 63,9 мг/дл, эпителий плоский не обнаружен, лейкоциты до 3 в поле зрения, эритроциты 74 в поле зрения. Биохимический анализ крови от 02.07.2018: уровень общего белка несколько повысился — 49 г/л, уровень альбуминов повысился до 30 г/л, мочевины — 2,7 ммоль/л, креатинин — 41,71 мкмоль/л, билирубин общий — 3,90 мкмоль/л, прямой — 0,1 мкмоль/л, не прямой — 3,8 мкмоль/л. АлАТ — 16 МЕ/л, АсАт — 22 МЕ/л,

Таблица 1. Схема терапии рифампицином и циклоспорином у пациентки N.**Table 1.** Treatment regimen with rifampicin and cyclosporine in patient N.

Период применения препарата <i>Dosing period</i>	Название препарата <i>Product name</i>	Доза <i>Dosage</i>
01.06.2018–18.06.2018	Рифампицин <i>Rifampicin</i>	450 мг 1 раз/сут внутривенно капельно <i>450 mg 1 time/day by intravenous infusion</i>
14.06.2018–15.06.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	50 мг 2 раза/сут <i>50 mg 2 times/day</i>
15.06.2018–20.06.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	75 мг 2 раза/сут <i>75 mg 2 times/day</i>
19.06.2018–25.06.2018	Рифампицин <i>Rifampicin</i>	300 мг 1 раз/сут <i>300 mg 1 time/day</i>
21.06.2018–07.07.2018	Циклоспорин <i>Cyclosporine</i>	100 мг 2 раза/сут <i>100 mg 2 times/day</i>

уровень глюкозы в крови – 4,1 ммоль/л, уровень холестерина снизился до 9,61 ммоль/л.

07.07.2018 пациентка была выписана из стационара с подробными рекомендациями по продолжению медикаментозной терапии.

Обсуждение

В рассматриваемом случае уже с первых дней нахождения в стационаре ребенок получал ежедневно более 13 наименований ЛП. Часть из них была назначена в связи с основной

почечной патологией (гормональная, иммуносупрессивная, диуретическая терапия, средства, улучшающие почечный кровоток), часть была назначена в связи с обструктивным бронхитом (антибактериальная, бронходилатационная терапия, муколитическая терапия), а часть – для коррекции минерального обмена и предотвращения возможных нежелательных эффектов основной терапии. Далее была добавлена терапия противотуберкулезными средствами. При проведенной

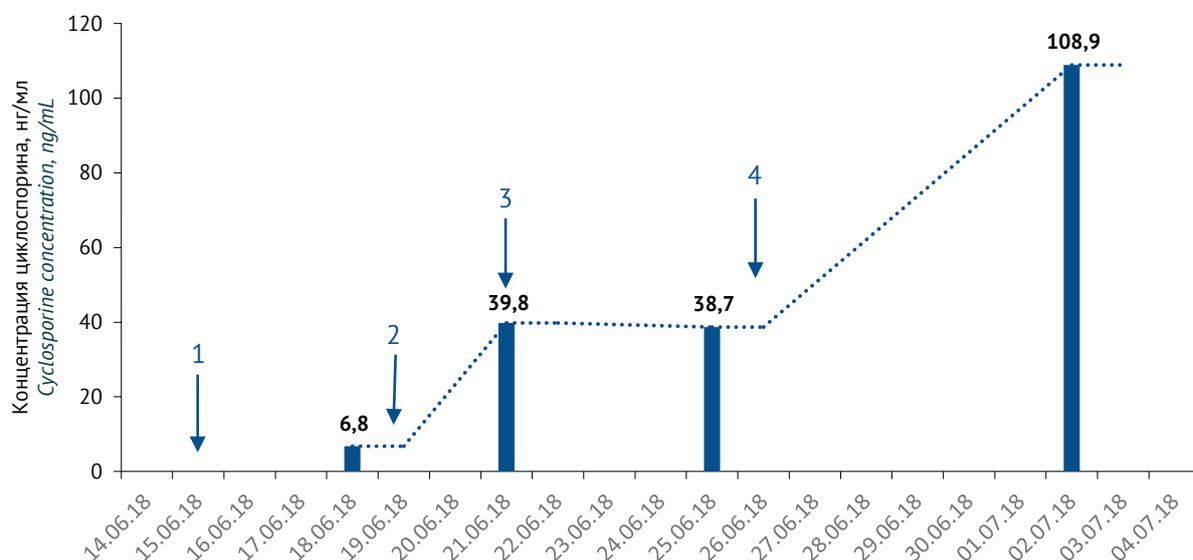


Рис. 1. Динамика концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентки N. Ключевые события в процессе терапии: 1 – повышение дозы циклоспорина (15.06.2018); 2 – снижение дозы рифампицина (19.06.2018); 3 – повышение дозы циклоспорина (21.06.2018); 4 – отмена рифампицина (26.06.2018)

Fig. 1. Time course of plasma cyclosporine concentrations in patient N. Key events during therapy: 1–increase of the cyclosporine dose (15.06.2018); 2–decrease of the rifampicin dose (19.06.2018); 3–increase of the cyclosporine dose (21.06.2018); 4–discontinuation of rifampicin (26.06.2018)

нами прицельной оценке возможных межлекарственных взаимодействий назначенных препаратов (была использована информация, имеющаяся в инструкциях по медицинскому применению (ИМП) препаратов, а также имеющиеся в открытом доступе ресурсы, в частности Drug Interactions Checker⁶) выделены потенциально значимые взаимодействия, которые могли повлиять на результат лечения, прежде всего вызвать осложнение течения основного заболевания – нефротического синдрома. К значимым взаимодействиями могли привести совместно назначаемые пары препаратов: циклоспорин и рифампицин, циклоспорин и эналаприл, циклоспорин и спиронолактон. То есть все небезопасные комбинации включали циклоспорин.

Основными нежелательными реакциями при применении циклоспорина, согласно сведениям ИМП, являются нарушение функции почек, тремор, гирсутизм, повышение артериального давления, диарея, анорексия, тошнота, рвота⁷. Многие побочные эффекты дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы. Циклоспорин следует с осторожностью применять с калийсберегающими препаратами, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и калийсберегающие диуретики, так как возможно развитие выраженной гиперкалиемии. В представленном клиническом случае ожидаемым результатом взаимодействия циклоспорина с эналаприлом и спиронолактоном стало некоторое повышение уровня калия в крови у ребенка (до 4,8–5,0 ммоль/л при норме 3,4–4,5 ммоль/л), которое было успешно скорректировано (ограничение поступления калия, введение раствора глюконата кальция внутривенно).

Кроме того, необходимо учитывать, что ингибитор кальциневрина циклоспорин является иммуносупрессантом с узким терапевтическим индексом. Исследование К. Ishikura и соавт. (2008) показало, что в лечении нефротического синдрома у детей необходимо опираться на целевое значение концентрации циклоспорина в крови [24]. Однако имеющиеся данные в отношении сравнения ответа на лечение нефротического синдрома в условиях различной концентрации циклоспорина в крови ограничены [25–27]. Дозировки и целевые уровни циклоспорина в крови базируются на практике, принятой в трансплантологии [28]. Согласно

клиническим рекомендациям, для лечения стероид-чувствительного нефротического синдрома рекомендовано поддержание целевого уровня концентрации циклоспорина в крови через 12 ч после приема препарата в пределах 60–150 нг/мл (50–125 нмоль/л), что позволяет сохранять ремиссию и предотвращать токсическое действие препарата [29]. Оценка эффективности лечения может быть оценена по снижению протеинурии.

Период отсутствия достижения целевых значений концентрации циклоспорина в плазме крови в рассматриваемом случае у пациентки при проведении курса антибактериальной терапии с участием рифампицина, направленной на лечение туберкулезного процесса (рис. 1), вероятно, является результатом взаимодействия циклоспорина с рифампицином⁸. Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации системой цитохрома P450 (изофермент CYP3A4) с образованием примерно 15 метаболитов. Все выявленные метаболиты содержат интактную пептидную структуру неизменного препарата. Некоторые из метаболитов обладают незначительным иммуносупрессивным действием (10% от такового для циклоспорина). Рифампицин вызывает индукцию ферментов системы цитохрома P450, влияет на Р-гликопротеин и вызывает ускорение выведения циклоспорина. Низкая концентрация циклоспорина в плазме крови (с 18.06.2018 по 25.06.2018 – см. рис. 1), несмотря на повышение его дозы, свидетельствует о фармакокинетическом взаимодействии этих двух препаратов.

Согласно информации в ИМП циклоспорина, у пациентов, получающих препарат по показаниям, не связанным с трансплантацией, взаимосвязь концентрации циклоспорина в крови и клинических эффектов не доказана. Однако в представленном клиническом случае достижение целевых значений концентрации циклоспорина после коррекции фармакотерапии сопровождалось положительной динамикой основного заболевания. Отмена рифампицина привела к значимому росту концентрации циклоспорина, а в последующем – и к ожидаемому клиническому эффекту: у пациентки повысился уровень общего белка в крови, уменьшилась протеинурия, гематурия, снизился уровень холестерина в крови.

⁶ Drug Interactions Checker. https://www.drugs.com/drug_interactions.html

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=29e9f766-993e-4bbf-bb48-b14fe68d9c7a&t=

⁸ Там же.

Заключение

Таким образом, на примере представленного клинического случая показано, что проблема полипрагмазии в педиатрическом стационаре достаточно актуальна. В результате МЛВ циклоспорина и рифампицина на фоне полипрагмазии у ребенка коррекция терапии заняла довольно длительное время – 2 недели, с 16.06.2018 по 02.07.2018, продлевая период госпитализации. Для коррекции терапии был использован терапевтический лекарственный мониторинг циклоспорина, что позволило достичь целевых значений уровня концентрации препарата в крови и положительной динамики лабораторных

данных, касающихся нефротического синдрома. Учитывая то, что циклоспорин является препаратом с узким терапевтическим интервалом, рутинное осуществление терапевтического мониторинга препарата в лечении ребенка с нефротическим синдромом является оправданным, особенно в условиях полипрагмазии.

Выявление потенциально значимых межлекарственных взаимодействий и условий для их реализации особенно у мультиморбидных педиатрических пациентов, своевременная коррекция и персонализированный подход к каждому пациенту с полипрагмазией, на наш взгляд, актуальны для дальнейших исследований.

Литература / References

- Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
- Грацианская АН, Костылева МН, Постников СС, Белоусов ЮБ. Опыт «off-label» назначений в педиатрическом стационаре. *Лечебное дело.* 2014;(2):4–6. [Gratsianskaya AN, Kostyleva MN, Postnikov SS, Belousov YuB. Experience of using “off-label” in a pediatric hospital. *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2014;(2):4–6 (In Russ.)]
- Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443–52. <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00479-3>
- Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020;11:2042098620933741. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Лазарева НБ, Ших ЕВ, Реброва ЕВ, Рязанова АЮ. Полипрагмазия в педиатрической практике: современные реалии. *Вопросы современной педиатрии.* 2019;18(3):212–8. [Lazareva NB, Shikh EV, Rebrova EV, Ryazanova AYU. Polypharmacy in pediatrics: modern conditions. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2019;18(3):212–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2039>
- Bakaki PM, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, et al. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review. *PLoS One.* 2018;13(11):e0208047. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208047>
- Постников СС, Карманов МЕ, Кувалдина ЕВ, Гаджиева АЗ, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Случай синдрома Кушинга у ребенка 15 лет после длительного эндоназального применения дексаметазона. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2018;6(4):187–90. [Postnikov SS, Karmanov ME, Kuvaldina EV, Gadzhieva AZ, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. The case of cushing syndrome in a child of 15 years after prolonged endonasal use of dexamethasone. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2018;6(4):187–90 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-4-187-190>
- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989–95. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.02.018>
- Duerden M, Avery T, Payne R. *Polypharmacy and Medicines Optimisation: Making It Safe and Sound.* London, UK: Kings fund; 2013.
- Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(2):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.02.003>
- Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of polypharmacy and potential drug-drug interactions among pediatric patients in ICUs of U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(5):e218–28. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000684>
- Feudtner C, Dai D, Hexem KR, Luan X, Metjian TA. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(1):9–16. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.161>
- Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med.* 1989;86(8):179–86. <https://doi.org/10.1080/00325481.1989.11704506>
- Григорьев КИ, Харитонов ЛА. К вопросу об эффективности и безопасности назначения

- фармакологических средств в педиатрической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(1):5–13. [Grigoriev KI, Kharitonova LA. On the issue of efficacy and safety of prescription of pharmacological agents in pediatric practice. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(1):5–13 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-5-13>
16. Janković SM, Pejić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2017.08.021>
 17. Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*. 2015;135(1):e99–108. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2015>
 18. Cadogan CA, Ryan C, Hughes CM. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. *Drug Saf*. 2016;39(2):109–16. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0378-5>
 19. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
 20. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Царьков ПВ, Королев МП, Андреев ДН, Баранская ЕК и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49–70. [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, Korolev MP, Andreev DN, Baranskaya EK, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70>
 21. Maxwell SRJ, Webb DJ. Improving medication safety: focus on prescribers and systems. *Lancet*. 2019;394(10195):283–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31526-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31526-0)
 22. Павличенко СН, Леонова МВ, Упницкий АА. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов с мультиморбидностью: критерии Бирса. *Лечебное дело*. 2017;(2):18–26. [Pavlichenko SN, Leonova MV, Upnitskiy AA. Pharmacotherapy in elderly patients with multimorbidity: Beers criteria. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2017;(2):18–26 (In Russ.)]
 23. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
 24. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, et al. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1576–83. <https://doi.org/10.2215/CJN.00110112>
 25. Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, et al. Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(5):784–94. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0925-2>
 26. Djabarouti S, Mora P, Lahouati M, Gigan M, d'Houdain N, Sourisseau B, et al. Intérêt des dosages pharmacologiques d'immunosuppresseurs et immunomodulateurs dans la prise en charge des maladies autoimmunes. *Rev Med Interne*. 2022;43(7):412–8. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2022.03.343>
 27. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(4):543–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V74543>
 28. Srinivas NR. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and area under the curve prediction using a single time point strategy: appraisal using peak concentration data. *Bio-pharm Drug Dispos*. 2015;36(9):575–86. <https://doi.org/10.1002/bdd.1967>
 29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05>

Вклад авторов. М.Н. Костылева – идея исследования, обобщение и интерпретация результатов, написание текста рукописи, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; А.Б. Строк – сбор и анализ данных литературы, обсуждение и интерпретация результатов, написание отдельных разделов; С.С. Постников – участие в разработке концепции исследования, сбор и систематизация данных литературы, обсуждение и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, формулировка выводов; А.Н. Грацианская – анализ, обобщение результатов, написание и доработка рукописи, редактирование текста; А.Е. Ермилин – сбор и анализ данных литературы.

Согласие пациентов. Получено подписанное информированное согласие законного представителя пациента на обработку персональных данных, включая сбор, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу по сетям связи, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Authors' contributions. Maria N. Kostyleva—elaboration of the study idea, consolidation and interpretation of the results, writing of the text of the manuscript, formulation of conclusions, approval of the final version of the manuscript; Alina B. Strok—collection and analysis of literature data, discussion and interpretation of the results, writing of several sections of the article; Sergey S. Postnikov—participation in the elaboration of the study concept, collection and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the results, writing and editing of the text, formulation of conclusions. Anna N. Gratsianskaya—analysis and consolidation of literature data, writing and finalisation of the manuscript, editing of the text. Alexey E. Ermilin—collection and analysis of literature data.

Informed consent. The patient's legal representative has signed the informed consent for the processing of personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, and transmission over communication networks, and for the publication of anonymised personal medical information.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Sergey S. Postnikov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Костылева Мария Николаевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>
mkostyleva@mail.ru

Строк Алина Борисовна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>
strok_ab@pfur.ru

Постников Сергей Сергеевич, д-р мед. наук, профессор.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>
salmova@mail.ru

Грацианская Анна Николаевна, канд. мед. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>
annagrats@rambler.ru

Ермилин Алексей Евгеньевич.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>
elixin@list.ru

Статья поступила 17.03.2022
После доработки 20.06.2022
Принята к печати 30.08.2022

Maria N. Kostyleva, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-1539>
mkostyleva@mail.ru

Alina B. Strok, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5769-0450>
strok_ab@pfur.ru

Sergey S. Postnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-6959>
salmova@mail.ru

Anna N. Gratsianskaya, Cand. Sci. (Med.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0876-8973>
annagrats@rambler.ru

Alexey E. Ermilin.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-2255>
elixin@list.ru

Article was received 17 March 2022
Revised 20 June 2022
Accepted for publication 30 August 2022

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-3-315-316>



Вмешательства для уменьшения ошибок, связанных с применением лекарств, в условиях стационара

РЕЗЮМЕ

Эта статья представляет собой переведенное резюме на простом языке Кокрейновского обзора, ранее опубликованного в Кокрейновской базе данных систематических обзоров. Оригинальная публикация: Ciapponi A, Fernandez Nievas SE, Seijo M, Rodríguez MB, Vietto V, García-Perdomo HA, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Version published: 25 November 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009985>

Ключевые слова: применение и назначение лекарств; ошибки; неблагоприятное лекарственное событие; электронные системы назначений; штрихкодирование; взрослые пациенты; длительность госпитализации; качество жизни; доказательства; Кокрейновский обзор

Interventions for Reducing Medication Errors in Adults in Hospital Settings

ABSTRACT

This article is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Review previously published in the Cochrane Database of Systematic Reviews. Original publication: Ciapponi A, Fernandez Nievas SE, Seijo M, Rodríguez MB, Vietto V, García-Perdomo HA, et al. Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Version published: 25 November 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009985>

Key words: medication use and prescribing; medication errors; adverse drug event; electronic prescribing systems; barcode identification; adult patients; length of hospital stay; quality of life; evidence; Cochrane review

Актуальность вопроса

Неблагоприятное лекарственное событие (НЛС) – это повреждение (вред), возникшее в результате медицинского вмешательства и связанное с лекарством. НЛС иногда связаны с ошибками при применении лекарств. НЛС и ошибки при приеме лекарств могут причинить значительный вред, привести к увеличению расходов и даже смерти.

Вмешательства по уменьшению ошибок, связанных с применением лекарств, включают в себя согласование назначений и приема лекарств, которое представляет собой процесс сравнения назначений лекарств пациенту с тем, что и как принимал пациент. Согласование (проверка, сверка) назначений и приема лекарств может проводиться совместно с другими вмешательствами, такими как электронные системы назначений лекарств, штрихкодирование для правильного введения лекарств, организационные изменения, обратная связь по поводу ошибок, связанных с применением лекарств, обучение специалистов и улучшение систем выдачи лекарств.

Вопрос обзора

Какова эффективность вмешательств по уменьшению ошибок, связанных с приме-

нием лекарств, у взрослых в условиях стационара?

Мы включали стационарные условия оказания помощи (отделения вторичного и третичного уровней, отделения интенсивной терапии, операционные), амбулаторные условия оказания помощи и отделения скорой и неотложной помощи.

Характеристика исследований

Мы провели поиск в базах данных научных исследований. Мы включили 65 исследований, 51 из которых были рандомизированными испытаниями, с участием 23 182 взрослых в условиях стационара. Остальные 14 исследований представляли собой большие прерванные временные ряды, в которых описывали длительные периоды до и после вмешательства для оценки эффекта вмешательства, и включали более 87 000 участников.

Определенность доказательств

Мы оценили включенные доказательства для того, чтобы определить, насколько мы уверены в том, что эффекты верны и не изменятся при добавлении дополнительных доказательств.

В целом мы оценили определенность доказательств как низкую или умеренную, но в отношении некоторых исходов она была очень низкой.

Основные результаты

Согласование (проверка, сверка) назначения и приема лекарств по сравнению с ее отсутствием, вероятно, уменьшает число НЛС и может привести к уменьшению ошибок, связанных с применением лекарств. Это может незначительно влиять или не влиять вовсе на продолжительность пребывания в стационаре или качество жизни. Однако влияние согласования (сверки) назначения и приема лекарств на эти последние исходы неточно; не ясно, является ли это влияние благоприятным или неблагоприятным (доказательства низкой или умеренной степени определенности).

По сравнению с согласованием (сверкой) назначения и приема лекарств, проводимой другими специалистами, согласование (сверка) назначения и приема лекарств, проводимая фармацевтами, может увеличить число НЛС (но этот результат неточен); может уменьшить число ошибок, связанных с применением лекарств; и может незначительно влиять или не влиять вовсе на продолжительность пребывания в стационаре, смертность во время госпитализации и повторную госпитализацию. Однако эти эффекты неточны (доказательства низкой определенности).

По сравнению с отсутствием помощи согласование (сверка) назначения и приема лекарств с помощью базы данных, проводимое фармацевтами, может снизить число потенциальных НЛС и не влиять на продолжительность пребывания в стационаре, однако последний эффект является неточным (доказательства низкой степени определенности).

Согласование (сверка) назначения и приема лекарств, проводимое обученными техниками-фармацевтами (младшими фармацевтами) вместо фармацевтов, возможно, не влияет на продолжительность пребывания в стационаре, но этот эффект неточен (доказательства низкой степени определенности).

Согласование (сверка) назначения и применения лекарств до поступления в больницу, по сравнению с согласованием (сверкой) после поступления в стационар, может увеличить число выявленных расхождений/несоответствий; однако эффект неточный (доказательства низкой степени определенности).

По сравнению с обычной помощью некоторые вмешательства оказывают различное воздействие:

Комбинированные вмешательства, вероятно, увеличивают число разрешений расхождений/несоответствий (доказательства умеренной определенности).

Электронные системы назначений / выписки лекарств, вероятно, снижают число ошибок, связанных с применением лекарств, и НЛС. Приоритетные предупреждения могут дополнительно предотвратить НЛС (доказательства низкой или умеренной степени определенности).

Идентификация участников или лекарств по штрихкоду может снизить число ошибок, связанных с применением лекарств (доказательства низкой степени определенности).

Сокращение рабочего времени и обратная связь по поводу ошибок, связанных с применением лекарств, могут снизить число серьезных ошибок; однако эффект неточный (доказательства низкой степени определенности).

Выводы авторов

По сравнению с обычной помощью согласование (сверка) назначения и приема лекарств, электронные системы назначения, штрихкодирование и обратная связь со специалистами могут снизить число НЛС и/или ошибок, связанных с применением лекарств. Однако наилучшие методы проведения этих вмешательств и влияние других вмешательств менее ясны.

Насколько актуален этот обзор?

Авторы этого обзора провели поиск исследований, которые были опубликованы до января 2020 г.

Перевод: Разумовская Елена Анатольевна

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна

Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия — Cochrane Russia на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО)

По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Ссылка на полную версию:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009985.pub2/full/ru#CD009985-abs-0003>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

ISSN 2312-7821



9 772312 782004