

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-56-61>



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИХ МОНИТОРИНГУ

Т.С. Литвиненко, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, О.М. Куделина*,
Е.С. Постникова, В.А. Чотий

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Статья посвящена приоритетной для фармакологии проблеме — нежелательным лекарственным реакциям. Приведены современные данные об их распространенности в мире, методических подходах к их мониторингу, обозначены основные задачи развития системы фармаконадзора в России.

Ключевые слова: нежелательная лекарственная реакция, безопасность лекарственных средств, фармаконадзор

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Литвиненко Т.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Куделина О.М., Постникова Е.С., Чотий В.А. Нежелательные лекарственные реакции и методические подходы к их мониторингу. *Биомедицина*. 2021;17(3):56–61. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-56-61>

Поступила 20.04.2021

Принята после доработки 03.06.2021

Опубликована 10.09.2021

ADVERSE DRUG REACTIONS AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO THEIR MONITORING

Tatyana S. Litvinenko, Andrey V. Safronenko, Elena V. Gantsgorn, Oksana M. Kudelina*,
Elena S. Postnikova, Valeria A. Chotiy

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation Rostov-on-Don, Nakhichevskiy Lane, 29

The article is devoted to undesirable drug reactions, an urgent problem of pharmacology. Up-to-date information on their global prevalence is provided, along with methodological approaches to their monitoring. The main directions for the development of the pharmacovigilance system in Russia are outlined.

Keywords: undesirable drug reaction, drug safety, pharmacovigilance

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Litvinenko T.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Kudelina O.M., Postnikova E.S., Chotiy V.A. Adverse Drug Reactions and Methodological Approaches to Their Monitoring. *Journal Biomed.* 2021;17(3):56–61. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-17-3-56-61>

Submitted 20.04.2021

Revised 03.06.2021

Published 10.09.2021

Введение

Что такое «нежелательная лекарственная реакция»? Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет нежелательную лекарственную реакцию (НЛР) как любой непреднамеренный и вредный для организма человека эффект в условиях применения лекарственного средства (ЛС) в стандартной дозе. В данном аспекте стоит подчеркнуть, что НЛР не эквивалентно понятию «побочный эффект», с позиций фундаментальной фармакологии определяемому как эффект, будь то терапевтический или неблагоприятный, который является вторичным по отношению к предполагаемому, основному действию ЛС, и хотя побочные эффекты преимущественно имеют неблагоприятную характеристику, иногда они оказываются благоприятными для фармакотерапии.

Несмотря на непрерывный мониторинг безопасности ЛС на всех этапах их оборота, по усредненным статистическим данным, на 2019 г. было зафиксировано до 2 млн серьезных НЛР в мире, из которых около 100–240 тыс. имели летальные последствия [13]. Даже в развитых странах мира лекарственно-ассоциированные осложнения развиваются у миллионов людей, а смертность в результате НЛР постепенно выходит на 4–5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-легочных заболеваний и травм [13]. Масштабный детальный анализ медицинских карт пациентов демонстрирует, что частота госпитализаций, связанных с НЛР, варьирует от 2,3 до 21,2% в разных странах мира, при этом значительная часть данных осложнений — потенциально предотвратима [8, 9, 12, 14, 17].

В связи с этим проблема безопасности лекарственной терапии и, в частности, НЛР, безусловно, является приоритетной для здравоохранения на международном уровне.

Механизмы НЛР и системы мониторинга безопасности фармакотерапии

НЛР очень разнообразны по своим патогенетическим механизмам и течению. Зачастую их развитие связано с проблемой полипрагмазии, т.е. необоснованного одновременного назначения пациенту большого количества (5 и более) ЛС. В таком случае риск развития НЛР, обусловленных аспектами межлекарственного взаимодействия ЛС, возрастает в несколько раз. Опираясь на статистические данные, можно утверждать, что при одновременном применении 8-ми ЛС НЛР встречаются у 10% больных, а когда лекарственная терапия преодолевает планку в 16 ЛС, то НЛР встречаются у 40% больных [1]. Иногда ЛС применяются пациентами самостоятельно, без врачебного контроля, поэтому часть НЛР связана и с влиянием субъективных факторов. Кроме этого, развитию НЛР способствует низкая приверженность больных к лечению. Все это в совокупности предопределяет трудность прогнозирования и выявления НЛР [3].

Учитывая масштабность проблемы НЛР, было разработано значительное количество методик и систем мониторинга безопасности фармакотерапии в разных странах.

Наиболее перспективным и широко распространенным в последние десятилетия является активный мониторинг. Как правило, активным мониторингом выявляются максимальные значения встречаемости НЛР у пациентов. В среднем, методом активного мониторинга НЛР выявляются у 6–11% пациентов, получающих фармакотерапию. Активный мониторинг может проводиться как проспективно, так и ретроспективно [2].

Одной из эффективных систем, которая составляет основу фармаконадзора во многих странах, является система спонтанной отчетности. Ярким примером страны, где используется эта система,

является Великобритания, где учреждено агентство, занимающееся контролем ЛС и качеством медицинской продукции (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency — MHRA). В основе его работы — сбор спонтанных сообщений о случаях НЛР по схеме Yellow Card от пациентов, врачей, фармацевтов, медицинского персонала. На основании всех получаемых данных MHRA принимает соответствующие меры по предотвращению и минимизации НЛР [15].

В США существует целый ряд систем по борьбе с НЛР. Основной из них является программа Med Watch. Основные функции данной системы состоят в упрощении подачи уведомления о случае НЛР, а также обобщении и идентификации спонтанных сообщений. В рамках этой программы происходит сбор информации о нежелательных эффектах ЛС, диагностических устройств, биологических активных добавок и т. д. Другая программа — Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Ее основная задача — обеспечение безопасности существующих вакцин. Посредством постмаркетингового надзора за безопасностью вакцин, сбора и анализа информации о НЛР, а также учета возможных НЛР в ответ на вакцину [16].

В Австралии мониторинг безопасности ЛС включен в сферу деятельности Управления Терапевтических Товаров (Therapeutic Goods Administration's (TGA)). В TGA приходят все отчеты о НЛР ЛС, медицинском оборудовании и вакцинах. Для удобного сбора всех сообщений и отчетов по НЛР была создана специализированная система — ADRS — Adverse Drug Reaction Reporting System, задача которой заключается в приеме обращений от медицинских работников, производителей ЛС, а также от потребителей. По статистике, TGA фиксирует более 17 000 обращений в год, связанных с НЛР на ЛС или вакцину, из которых в 2018 году 55% было получено

от фармацевтических компаний, а 18% — от пациентов и врачей [10, 11].

Для интеграции всех данных и сообщений, которые получают разные страны мира, существует Международная система мониторинга нежелательных реакций ЛС (An international system for monitoring adverse reactions to drugs). Штабквартира ВОЗ отвечает за вопросы политики, а операционная ответственность за осуществление программы лежит на центре ВОЗ по международному мониторингу ЛС в г. Упсала в Швеции (Uppsala Monitoring Centre) [18].

В России с 2016 г. контрольно-надзорной системой — фармаконадзором — используется риск-ориентированный подход к оценке безопасности ЛС, позволяющий ранжировать риски, экономить ресурсы и уменьшать административную нагрузку. Основным источником информации о НЛР служат спонтанные сообщения [1].

При анализе сообщений о НР крайне важным является определение степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) между нежелательной реакцией и применением ЛС. Однако широко используемые в фармаконадзоре методы определения степени достоверности ПСС — шкала Наранжо, шкала «АВО», метод Karch F. E., Lasagna L., шкала Horn-Hansten — не позволяют получить абсолютно достоверные данные соответствующей ППС [4].

Важнейшим компонентом в программах фармаконадзора являются постмаркетинговые исследования ЛС, включающие и оценку НЛР. Актуальность таких наблюдений в отношении новых ЛС абсолютно бесспорна, т. к. редкие побочные эффекты статистически не могут быть выявлены в период II–III фаз клинических исследований. Новые НЛР при использовании как инновационных ЛС, так и применяемых в течение многих лет могут регистрироваться в течение всего периода их оборота и пра-

ктического применения [7]. Кроме этого, «инструментами» отслеживания НЛР служат активный мониторинг стационара, рецептурный мониторинг.

На сегодняшний день в России и за рубежом сложилась сложная ситуация по количеству, характеру и последствиям НЛР, что обуславливает необходимость оптимизации методологии рационального и информативного фармакомониторинга. Основными проблемами в области фармаконадзора в РФ на современном этапе его развития являются [1, 3, 5, 6]:

1. Нежелание производителей ЛС выявлять случаи НПР и сообщать о них.
2. Низкая активность медицинских работников в аспекте подачи спонтанных сообщений о НЛР.
3. Недостаточная информированность медицинских работников и пациентов о деятельности фармаконадзора в России.
4. Недостаточно высокое качество отправляемых спонтанных сообщений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Глаголев С.В., Горелов К.В., Чижова Д.А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(2):72–77. [Glagolev S.V., Gorelov K.V., Chizhova D.A. Razvitie sistemy farmakonadzora v Rossijskoj Federacii [Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation]. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019;(2):72–77. (In Russian)].
2. Гудилина Н.А., Ростова Н.Б. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов как критерий безопасности терапии. *Медицинский альманах*. 2017;3(48):186–192. [Gudilina N.A., Rostova N.B. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii lekarstvennyh preparatov kak kriterij bezopasnosti terapii [Adverse drug reactions as a safety criterion for therapy]. *Medical almanac*. 2017;3(48):186–192. (In Russian)].
3. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):109–119. [Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodeckaya G.I., Muslimova O.V., Krysanova V.S., Demchenkova E.Yu.

Заключение

Перечисленные выше факты обуславливают необходимость постоянного мониторинга профиля безопасности ЛС и высокую научно-практическую актуальность исследований, в т.ч. фармакоэпидемиологических, проводимых в данном направлении. Кроме этого, важными критериями «оптимальности» фармакотерапии являются показатели экономической оценки ее эффективности, поэтому одним из важнейших элементов принятия управленческих решений в сфере обращения ЛС должны являться результаты фармакоэкономических исследований.

Актуальными, на наш взгляд, аспектами научно-практического интереса для медицины в целом и фармакологии в частности по-прежнему остаются поиск и разработка новых подходов к оценке профиля безопасности ЛС, в т.ч. с использованием возможностей фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

- Aktual'nye voprosy bezopasnosti lekarstvennyh sredstv, vozmozhnosti sovershenstvovaniya sistemy farmakonadzora [Topical issues of drug safety, possibilities of improving of pharmacovigilance]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and risk of pharmacotherapy]*. 2019;7(3):109–119. (In Russian)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119.
4. Лепяхин В.К., Романов Б.К., Торопова И.А. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Ведомости НЦЭСМП*. 2012;1:22–25. [Lepahin V.K., Romanov B.K., Toropova I.A. Analiz soobshchenij o nezhelatel'nyh reakciyah na lekarstvennye sredstva [Analysis of reports of adverse drug reactions]. *Vedomosti NCESMP [Bulletin of NCESMP]*. 2012;1:22–25. (In Russian)].
5. Литвиненко Т.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Дятчина Л.И., Замлелая И.В., Мякота И.М., Быстровский В.О. Нежелательные побочные реакции как актуальная проблема фундаментальной и клинической фармакологии. *Биомедицина*. 2020;16(3):115–119. [Litvinenko T.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Dyatchina L.I., Zamlelaya I.V., Myakota I.M., Bystrovskij V.O. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii kak aktual'naya problema fundamental'noj i klinicheskoy farma-

- kologii [Undesirable side reactions as an urgent problem of fundamental and clinical pharmacology]. *Biomeditsina [Journal Biomed.]*. 2020;16(3):115–119. (In Russian)]. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-115-119>.
- Хосева Е.Н., Морозова Т.Е., Ермаков Д.А., Ошорова С.Д. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в широкой клинической практике: позиции пациентов и медработников. *Врач-аспирант*. 2013;2.1(57):203–212. [Hoseva E.N., Morozova T.E., Ermakov D.A., Oshorova S.D. Voprosy kontrolya bezopasnosti lekarstvennoy terapii v shirokoj klinicheskoy praktike: pozicii pacientov i medrabotnikov [The issues of monitoring the safety of drug therapy in clinical practice: positions of patients and medical workers]. *Vrach-aspirant [The doctor-post-graduate student]*. 2013;2.1(57):203–212. (In Russian)].
 - Шубникова Е.В., Дармостукова М.А., Букатина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю., Казаков А.С., Снегирева И.И., Журавлева Е.О., Кутехова Г.В. О зарегистрированных в постмаркетинговый период нежелательных реакциях лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(1):15–22. [Shubnikova E.V., Darmostukova M.A., Bukatina T.M., Kaperko D.A., Vel'ts N.Yu., Kazakov A.S., Snegireva I.I., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V. O zaregistrirovannykh v postmarketingovyy period nezhelatel'nykh reakciyah lekarstvennykh sredstv [The adverse drug reactions registered during the postmarketing period]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii [Safety and risk of pharmacotherapy]*. 2019;7(1):15–22. (In Russian)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-22.
 - Ahern F., Sahm L.J., Lynch D., McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emerg. Med. J.* 2014;31:24–29.
 - Akbari Sari A., Doshmangir L., Torabi F., Rashidian A., Sedaghat M., Ghomi R. The incidence, nature and consequences of adverse events in Iranian hospitals. *Arch. Iran Med.* 2015;18:811–815.
 - Australian Adverse Drug Reaction Reporting System.
 - Australian Adverse Drug Reactions Bulletin.
 - Bénard-Larivière A., Miremont-Salamé G., Pérault-Pochat M.-C., Noize P., Haramburu F. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015;29:106–111.
 - http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru
 - Leendertse A.J., Visser D., Egberts A.C.G., van den Bemt P.M.L.A. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf.* 2010;33:233–244.
 - Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.
 - MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program.
 - Pedrós C., Quintana B., Rebolledo M., Porta N., Vallano A., Arnau J.M. Prevalence, risk factors and main features of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014;70:361–367.
 - Uppsala Monitoring Centre.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Литвиненко Татьяна Сергеевна, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: ts.litvinenko@gmail.com

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Куделина Оксана Михайловна*, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Tatyana S. Litvinenko, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ts.litvinenko@gmail.com

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Oksana M. Kudelina*, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Постникова Елена Сергеевна, к.м.н., ФГБОУ
ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Elena S. Postnikova, Cand. Sci. (Med.), Rostov
State Medical University of the Ministry of Health
Care of Russia

Чотий Валерия Александровна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Valeria A. Chotiy, Rostov State Medical University
of the Ministry of Health Care of Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author