

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>



## АНАЛИЗ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ КАК «ИНСТРУМЕНТ» ФАРМАКОНАДЗОРА

Т.С. Литвиненко, А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Е.В. Ганцгорн\*,  
Е.С. Постникова, М.О. Гайсаев, В.Г. Брижак

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

Статья посвящена приоритетной для здравоохранения в целом и фармакологии в частности проблеме — нежелательным лекарственным реакциям. Приведены современные данные об их распространённости в мире и системе спонтанных сообщений как методическом подходе к их мониторингу. Представлены результаты анализа спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях, зарегистрированных в Ростовской области за 2020 г.

**Ключевые слова:** нежелательная лекарственная реакция, безопасность фармакотерапии, фармаконадзор

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Литвиненко Т.С., Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Ганцгорн Е.В., Постникова Е.С., Гайсаев М.О., Брижак В.Г. Анализ спонтанных сообщений как «инструмент» фармаконадзора. *Биомедицина*. 2022;18(2):40–45. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>

Поступила 20.03.2022

Принята после доработки 25.04.2022

Опубликована 10.06.2022

## ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTS AS A METHODOLOGICAL PHARMACOVIGILANCE TOOL

Tatyana S. Litvinenko, Andrey V. Safronenko, Yuri S. Maklyakov, Elena V. Gantsgorn\*,  
Elena S. Postnikova, Magomed O. Gaisaev, Victoria G. Brizhak

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

This article deals with the problem of undesirable drug reactions (UDR), having particular importance for both pharmacology and the healthcare system as a whole. Up-to-date information on the global prevalence of UDR is presented. A methodological approach to monitoring UDR based on a system of spontaneous reporting (SR) is proposed. An analysis of SR on UDR registered in the Rostov region in 2020 is conducted.

**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., Maklyakov Y.S., Gantsgorn E.V., Postnikova E.S., Gaisaev M.O., Brizhak V.G. Analysis of Spontaneous Reports as a Methodological Pharmacovigilance Tool. *Journal Biomed*. 2022;18(2):40–45. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45>

Submitted 20.03.2022

Revised 25.04.2022

Published 10.06.2022

## Введение

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». При этом необходимо отметить, что НЛР неэквивалентна понятию «побочный эффект», с позиций фундаментальной фармакологии определяемому как эффект, будь то терапевтический или неблагоприятный, который является вторичным по отношению к основному действию ЛС, и хотя побочные эффекты преимущественно имеют негативный характер, иногда они оказываются благоприятными [3].

НЛР имеют широкую распространённость: по усреднённым статистическим данным, на 2019 г. было зафиксировано до 2 млн серьёзных НЛР в мире, из которых около 100–240 тыс. имели летальные последствия. Даже в развитых странах мира лекарственно-ассоциированные осложнения развиваются у миллионов людей, а смертность в результате НЛР выходит на 4–5-е место после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхо-лёгочных заболеваний и травм [8]. 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 [5, 6, 7, 9, 10].

Таким образом, проблема безопасности лекарственной терапии и НЛР, безусловно, является приоритетной для мирового здравоохранения.

Учитывая масштабность проблемы НЛР, разработано и внедрено значительное число методик и систем мониторинга безопасности фармакотерапии. Важнейшую роль в мониторинге НЛР играют методы фармакоэпидемиологических исследований. Выбор того или иного метода зависит

от региональных особенностей территории (качество окружающей среды, развитость инфраструктуры региона, доступность в приобретении товаров и услуг), на которой осуществляется отслеживание, а также от целей и системности проводимых мероприятий. Важным этапом регистрации НЛР является установление причинно-следственной связи между применением лекарственного средства (ЛС) и нежелательным явлением. Реакция считается связанной с ЛС, если причинно-следственную связь нельзя исключить. Одной из эффективных систем, которая составляет основу фармаконадзора во многих странах мира, является система спонтанной отчётности, основным источником информации о НЛР в которой служат спонтанные сообщения (СС) [1].

К достоинствам метода СС можно отнести длительный контроль за ЛС в течение его пребывания на фармацевтическом рынке. Во-вторых, метод СС является точечным, благодаря чему возможные случаи НЛР могут быть зарегистрированы на малом количестве больных, что позволяет отслеживать и редкие случаи НЛР. В-третьих, простота использования и дешевизна этого метода делают его «рутинным» в системе фармаконадзора [2]. К основному ограничению метода СС следует отнести недостаточную активность всех субъектов обращения ЛС по выявлению и предоставлению информации о НЛР, что приводит к недооценке проблемы НЛР в целом и невозможности всестороннего, объективного её анализа [4].

**Цель исследования** — анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях и оценка их связи с индивидуальными особенностями пациентов и ЛС.

## Материалы и методы

Было выполнено ретроспективное описательное исследование, объектом которого явились СС о НЛР при применении ЛС, за-

регистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» — Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора — с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2020 г. по Ростовской области. Общее число проанализированных СС составило 166.

Для систематизации ЛС применялась анатомо-терапевтическая и химическая классификационная система (АТХ-классификация ВОЗ). При установлении серьёзности НЛР использовались критерии, определённые Решением Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (2016). Тип НЛР определялся в соответствии с принятой классификацией ВОЗ.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на ПК с использованием Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26. Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнение количественных данных осуществлялось посредством U-критерия Манна–Уитни, сравнение номинальных и порядковых данных — посредством точного критерия Фишера, V-критерия Крамера. Корреляционный анализ выполнялся по коэффициенту Спирмена. Результаты корреляционного анализа интерпретировали по шкале Чеддока. Статистически значимыми принимались различия при  $p < 0,005$ .

## Результаты и их обсуждение

Из 166 СС, зарегистрированных в Ростовской области за 2020 г., 108 (65,1%) случаев относились к пациентам женского пола, а 58 (34,9%), соответственно, — мужского пола. Средний возраст, представленный в виде Me (Q1–Q3), у женщин составил 39,0 (13,0–58,0) лет, у мужчин — 13,5 (10,0–46,0) года, а в среднем по выборке — 25,0 (11,0–55,5) лет.

Анализ структуры СС в зависимости от группы ЛС, вызвавшего НЛР, по АТХ-классификации позволил выявить, что максимальное число СС было связано с ЛС из групп «Нервная система» ( $n=44$ , 26,5%), «Противоопухолевые и иммуномодуляторы» ( $n=30$ , 18%), «Пищеварительный тракт и обмен веществ» ( $n=28$ , 16,8%) и «Дыхательная система» ( $n=20$ , 11,9%). Минимальное количество СС было связано с группами «Дерматология» ( $n=6$ , 3,6%) и «Прочее» ( $n=3$ , 1,8%). При этом СС по поводу НЛР, связанных с применением ЛС из групп «Гормоны для системного применения» и «Костно-мышечная система», зарегистрировано не было.

При анализе данных СС о НЛР при применении оригинальных и дженерических препаратов среди лиц женского и мужского пола статистически значимых результатов получено не было ( $p=0,909$ ; ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,5–1,9;  $V=0,009$ ). Однако в целом соотношении среди лиц женского и мужского пола частота встречаемости НЛР была выше при применении дженерических препаратов.

Следует отметить, что при оценке частоты встречаемости случаев НЛР по отдельным группам ЛС, согласно АТХ-классификации ВОЗ, статистически значимых различий между оригинальными и дженерическими препаратами выявлено не было, по данным обращений как среди лиц мужского ( $p=0,471$ ;  $V=0,192$ ), так и женского пола ( $p=0,457$ ;  $V=0,186$ ).

Что касается характера НЛР согласно классификации ВОЗ, то тип реакции А (предсказуемые, дозозависимые) регистрировался у 89 (53,6%) пациентов, тип В (непредсказуемые, дозозависимые) — у 50 (30,1%) больных, а тип D (отсроченные) и Е (непредсказуемая неэффективность фармакотерапии) — в 5 (3%) и 22 (13,3%) случаях соответственно. НЛР типа С (НЛР, связанные с длительным применением ЛС) зарегистрированы не были.

По критерию серьезности НЛР распределялись следующим образом: «Клинически незначимое явление» — 21 (12,6%) случай, «Клинически значимое явление» — 83 (50%) СС, «Угроза жизни» — у 57 (34,4%) пациентов, «Госпитализация или продление её срока» — 5 (3%) наблюдений.

По исходу НЛР имели следующую структуру: «Выздоровление без последствий» — 36 (21,7%) случаев, «Улучшение состояния» — 96 (57,8%) человек, «Без изменений» — 24 (14,5%) наблюдения и, наконец, об исходе НЛР у 10 (6%) пациентов информация отсутствовала.

В ходе проведённого корреляционного анализа данных было установлено, что группа ЛС по АТХ-классификации не влияла на частоту НЛР ( $p=0,163$ ;  $V=0,244$ ), её тип ( $p=0,009$ ;  $V=0,405$ ), степень серьезности ( $p=0,123$ ;  $V=0,245$ ) и исход ( $p=0,147$ ;  $V=0,482$ ). Пол пациентов не влиял на частоту НЛР ( $p=0,485$ ;  $V=0,336$ ) и степень её серьезности ( $p=0,163$ ;  $V=0,244$ ), однако наблюдалась некая тенденция по отношению к характеру (типу) НЛР ( $p=0,092$ ;  $V=0,237$ ). При этом у пациентов женского пола было выявлено статистически значимое влияние критерия серьезности НЛР на её исход ( $p=0,001$ ;  $V=0,227$ ), чего не было отмечено среди лиц мужского пола ( $p=0,078$ ;  $V=0,628$ ). Возраст пациентов младше 18 лет имел статистически значимую корреляционную связь с исходом НЛР ( $p=0,238$ ,  $p<0,001$ ) слабой тесноты по шкале Чеддока.

## Выводы

На основании анализа СС, зарегистрированных в 2020 г. в Ростовской области, можно резюмировать, что группа ЛС

по АТХ-классификации ВОЗ не была связана с частотой развития НЛР, её типом, степенью серьезности и исходом. Пол пациентов также не влиял на частоту, степень серьезности и тип НЛР. При этом у пациентов женского пола было выявлено статистически значимое влияние критерия серьезности НЛР на её исход ( $p=0,001$ ;  $V=0,227$ ). Возраст пациентов имел значимую корреляционную связь с исходом НЛР ( $p=0,238$ ,  $p<0,001$ ) слабой тесноты по шкале Чеддока.

Учитывая, что максимальное число СС было связано с ЛС из групп «Нервная система» (26,5%), «Противоопухолевые и иммуномодуляторы» (18%), «Пищеварительный тракт и обмен веществ» (16,8%) и «Дыхательная система» ( $n=20$ , 11,9%), назначение лекарственных препаратов из этих групп требует дополнительного контроля. Кроме этого, внимания и учёта заслуживают выявленные тенденции к увеличению частоты развития НЛР у пациентов женского пола в возрастной категории младше 18 лет.

Результаты данного анализа и подобных исследований могут быть использованы для разработки подходов к риск-ориентированному мониторингу и раннему выявлению НЛР, а, следовательно, — к оптимизации персонализированного подхода к выбору эффективной и максимально безопасной фармакотерапии.

Актуальными, на наш взгляд, аспектами научно-практического интереса для медицины в целом и фармакологии в частности, по-прежнему являются поиск и разработка новых подходов к оценке профиля безопасности ЛС, в т. ч. с использованием методов фармакоэпидемиологических исследований.

## 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. Razvitiye sistemy farmakonadzora v Rossijskoj Federacii [Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]*. 2019;(2):72–77. (In Russian)].
2. Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарст-

- венных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии. 2019;7(3):109–119. [Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodetskaya G.I., Muslimova O.V., Krysanova V.S., Demchenkova E. Yu. 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.
3. 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., Gantsgom 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 farmakologii [Undesirable side reactions as an urgent problem of fundamental and clinical pharmacology]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2020;16(3):115–119. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-16-3-115-119.
4. 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., Velts N.Yu., Kazakov A.S., Snegireva I.I., Zhuravleva E.O., Kutekhova G.V. O zaregistrirovannyh v postmarketingovyy period nezhelatel'nyh reakciyah lekarstvennyh 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: 10.30895/2312-7821-2019-7-1-15-2.
5. Ahern F., Sahn 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(1):24–29. DOI: 10.1136/emered-2012-201945.
6. Akbari Sari A., Doshmangir L., Torabi F., Rashidian A., Sedaghat M., Ghomi R., Prasopa-Plaizier N. The incidence, nature and consequences of adverse events in Iranian hospitals. *Arch. Iran Med.* 2015;18(12): 811–815.
7. Bénard- Larivière A., Miremont- Salamé G., Pérault-Pochat M- C., Noize P., Haramburu F., EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: The EMIR study. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2015;29:106–111. DOI: 10.1111/fcp.12088.
8. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/22589>
9. 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(3):233–244. DOI: 10.2165/11319030-000000000-00000.
10. 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. of Clin. Pharmacol.* 2014;70(3):361–367. DOI: 10.1007/s00228-013-1630-5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Макляков Юрий Степанович**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
e-mail: [maklus005@gmail.com](mailto:maklus005@gmail.com)

**Tatyana S. Litvinenko**, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [ts.litvinenko@gmail.com](mailto: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](mailto:andrejsaf@mail.ru)

**Yuri S. Maklyakov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
e-mail: [maklus005@gmail.com](mailto:maklus005@gmail.com)

**Ганцгорн Елена Владимировна\***, к.м.н., доц.,  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-  
дицинский университет» Минздрава России;  
**e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)**

**Elena V. Gantsgorn\***, Cand. Sci. (Med.), Assoc.  
Prof., Rostov State Medical University of the Mi-  
nistry of Health Care of Russia;  
**e-mail: [gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.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

**Гайсаев Магомед Омарович**, ФГБОУ ВО  
«Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

**Magomed O. Gaisaev**, Rostov State Medical  
University of the Ministry of Health Care of Russia

**Брижак Виктория Германовна**, ФГБОУ ВО  
«Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

**Viktorina G. Brizhak**, Rostov State Medical  
University of the Ministry of Health Care of Russia

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author