

Анализ нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в ЛОР-отделении стационара

 Н.В. Воронина, А.А. Упницкий

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Основными путями предупреждения **нежелательных побочных реакций** (НПР) при медицинском применении **лекарственных средств** (ЛС) являются контроль производства для выпуска на фармацевтический рынок качественных, эффективных и безопасных ЛС и проведение пострегистрационного мониторинга – фармаконадзора.

Мониторинг НПР может проводиться различными методами, а предпочтение какому-либо из них отдается в соответствии со спецификой региона, на территории которого осуществляется контроль, и с целями исследования. Наиболее универсальными являются постмаркетинговые клинические испытания, активное мониторирование стационаров и метод спонтанных сообщений. К менее популярным, но не менее результативным относятся рецептурный мониторинг, литературные метаанализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования и т.д. У каждого метода есть свои преимущества по выявлению определенного типа НПР.

Активный мониторинг стационара применяется в форме ретроспективного и проспективного анализа. Метод предполагает сбор демографических, социальных и медицинских данных на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них НПР на ЛС. Его сильными сторонами являются возможности получения всеобъемлющей информации о больных, оценки частоты развития НПР, а также выявления взаимодействий ЛС. С помощью активного мониторинга стационара можно получать информацию о группах риска развития тех или иных НПР. Недостатками метода служат трудоемкость, дороговизна, а также

ограниченная применимость – результаты мониторирования достоверны только в отношении конкретного лечебно-профилактического учреждения (вместе с тем подобная информация очень важна для работы этого стационара, пользующегося определенным набором лекарств).

Материал и методы исследования

Нами было проведено фармакоэпидемиологическое исследование частоты развития неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в многопрофильном стационаре. В ретроспективное сравнительное аналитическое исследование включались истории болезней всех пациентов, находившихся на лечении в ЛОР-отделении стационара с января по май 2005 г. Данные собирались ретроспективно: в архиве больницы на каждую историю болезни заполнялась карта выборки, составленная на основе формы-извещения о НПР на ЛС, с дополнением определенных пунктов, отражающих специфику исследования.

Результаты исследования и обсуждение

В исследование были включены 720 историй болезней пациентов в возрасте от 17 до 92 лет (средний возраст 47 ± 18 лет), среди них 367 женщин и 353 мужчин. Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре составила $7,7 \pm 3,2$ дня.

В результате проведенного анализа выявлены **основные группы ЛС, вызывавшие НПР** (табл. 1). Наибольшее количество НПР развилось при использовании антибиотиков: 47,2% в общей структуре, причем пеницилли-

Таблица 1. Число случаев НПР на ЛС

Группы ЛС	Число случаев НПР	ЛС, наиболее часто вызывавшие НПР (число случаев)
Антибиотики	60	Бензилпенициллин (27), ампициллин (4)
НПВП*	27	Анальгин (12), ацетилсалициловая кислота (7)
Местные анестетики	20	Новокаин (18), лидокаин (2)
Сульфаниламиды	10	Бисептол (3)
Антигистаминные препараты	8	Димедрол (6), супрастин (2)
Йод	5	—
Адреномиметики	5	Адреналин (3), эфедрин (1), нафтизин (1)
Спазмолитики	4	Но-шпа (4)
Ингибиторы АПФ**	4	Эналаприл (2), каптоприл (2)
Нитраты	3	—
Ноотропные препараты	3	—
Витамины группы В	3	—

* Нестероидные противовоспалительные препараты.
** Ангиотензинпревращающий фермент.

ном было обусловлено 21,2% всех случаев НПР. Второе место заняли НПВП – 21,2%, причем у 9,4% больных НПР развились на анальгин. На долю местных анестетиков пришлось 16,3% случаев НПР.

В анамнезе лекарственные осложнения имелись у 127 пациентов (17,6%). Из них у 41 пациента (32,3%) в анамнезе наблюдались НПР на два ЛС и более, причем 16 человек (12,5%) отмечали НПР на разные ЛС из одной фармацевтической группы и/или групп, на которые возможны перекрестные реакции. Возможно, причины заключаются в самолечении, неадекватном информировании пациентов лечащими врачами при развитии НПР или необращении за медицинской помощью самих пациентов при возникновении этих реакций. Несомненно, НПР, развившиеся у этих больных, можно отнести к предотвратимым. У 11 пациентов НПР на антибиотик стала повторной: у 4 больных ранее наблюдалась НПР на НПВП, у 4 – на новокаин и у 3 – на сульфаниламиды. Эти анамнестические данные, видимо, следует учитывать при определении риска развития НПР на антибиотики.

Самым частым клиническим проявлением НПР на ЛС была крапивница (31 случай – 24,4%). У 29 (22,8%) были отмечены жизнеугрожающие ситуации (отек Квинке, анафилактический шок, кома, коллапс, удушье). Был зафиксирован один случай тромбоцитопении

на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. У 66 пациентов (51,9%) вид НПР на ЛС в анамнезе в истории болезни указан не был или отмечался словом “непереносимость”.

Подробно были изучены НПР на **антибактериальные препараты** (АБП). При анализе историй болезни было зарегистрировано 70 случаев НПР на АБП, причем у 8 пациентов в анамнезе отмечались НПР на АБП разных групп (7 из 8 пациентов принимали пенициллин, который, вероятно, и являлся основным сенсibilизатором).

Распределение НПР (в %), вызванных различными АБП, приведено ниже:

Пенициллины	52
Сульфаниламиды	15
Тетрациклины	6
Хлорамфеникол	6
Цефалоспорины	4
Аминогликозиды	4

Доля НПР, вызванных макролидами, линкомицином и другими АБП, составляла $\leq 1\%$ для каждой из групп.

Обращает на себя внимание достаточно высокая частота развития острых аллергических реакций на АБП у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов – 9,7%. По данным некоторых исследователей аллергия на одно или более ЛС выявляется приблизительно у 2–5% взрослых. Следует отметить, что в на-

Таблица 2. Распределение случаев НПР на некоторые АБП у больных в зависимости от пола и возраста в Украине (по данным спонтанных сообщений, 1996–2003 годы)

Возраст, годы	Число случаев НПР на некоторые АБП								Доля от общего числа НПР, %
	мужчины				женщины				
	П	Ц	М	Х	П	Ц	М	Х	
18–30	7	2	5	8	1	7	1	4	21
31–45	4	4	6	3	7	8	1	9	26
46–60	8	5	5	3	7	6	5	8	29
61–72	4	5	3	5	2	3	3	1	16
73–80	1	1	1	2	1	2	0	1	5
≥81	0	0	0	1	1	0	0	3	3
Всего случаев	24	17	20	22	19	26	10	26	

Обозначения: П – пенициллины, Ц – цефалоспорины, М – макролиды, Х – хинолоны.

шем исследовании в качестве источника данных использовались анамнестические данные пациентов, что могло привести к не вполне корректной оценке действительной распространенности НПР на ЛС; также возможно, что пациенты сообщали в основном о серьезных НПР – в частности, об острых аллергических реакциях.

Центром фармакологического надзора ГФЦ МЗ Украины были проанализированы случаи НПР на ряд АБП (метод анализа спонтанных сообщений, табл. 2). Видно, что среди лиц с выявленными НПР на ЛС преобладают пациенты трудоспособного возраста. При этом не было выявлено группы АБП, наиболее часто вызывающей НПР, тогда как в нашем исследовании по частоте НПР резко превалировал пенициллин, возможно, в силу более частого его использования в изучавшийся период.

В многочисленных исследованиях безопасности ЛС определено, что наиболее часто серьезные НПР на ЛС развиваются у пожилых пациентов и детей, а также у больных с многочисленными факторами риска. Нам не удалось выявить зависимость частоты НПР от возраста или наличия таких факторов риска, как курение, злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности, наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе. Возможная причина этому – недостаточно полный сбор анамнеза и его описание в проанализированных нами историях болезни. Подтверждаются данные, что женщины чаще страдают от НПР на ЛС (табл. 3).

Среди пациентов с НПР на ЛС было 5 человек с непереносимостью некоторых пищевых продуктов в анамнезе: из них у 2 отмечалась крапивница на употребление клубники, у 2 – меда, в 1 случае – молока.

В стационаре острая аллергическая реакция на ЛС развилась у 5 человек (0,7%), из них у 3 подобная НПР на ЛС была выявлена впервые. Средняя продолжительность пребывания в стационаре у этих пациентов составила $9,1 \pm 3,6$ дня, что на 1,3 дня больше, чем у остальных больных. Степень достоверности причинно-следственной связи НПР с применением ЛС определялась с помощью метода Karch F.E. и Lasagna L. В 3 случаях крапивницы можно было считать вероятной связь НПР с приемом АБП пенициллинового ряда, в 1 случае – никотиновой кислоты и пенициллина. Отек Квинке наблюдался в 1 случае, возможной причиной этой НПР

Таблица 3. Распределение случаев НПР на ЛС у больных в зависимости от пола и возраста, в котором развилась НПР

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Доля от общего числа НПР, %
18–30	7	11	14,2
31–45	12	19	24,4
46–60	6	29	27,6
61–72	7	22	22,8
73–80	4	6	7,9
≥81	1	3	3,1
Всего случаев	37	90	

могло быть применение этамзилата или викасола.

Заключение

Наибольшее количество НПР было связано с использованием антибиотиков, в первую очередь — пенициллина, а также НПВП, новокаина и сульфаниламидов. В основном были зафиксированы острые аллергические реакции, которые трудно предвидеть. Следует отметить высокую частоту развития острых аллергических реакций на АБП у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов (9,7%).

У трети пациентов в анамнезе наблюдались НПР на два и более ЛС, причем часто — на ЛС одной фармацевтической группы. НПР, развившиеся у этих больных, можно отнести к претотвратимым при условии адекватного сбора врачами лекарственного анамнеза и должном информировании пациентов. Последствием перенесенной НПР на ЛС может быть отказ пациента от продолжения лечения, даже с использованием ЛС других фармацевтических групп. Выявление факторов риска развития НПР в анамнезе и при обследовании пациента, а также отказ от полипрагмазии позволят снизить риск НПР на ЛС.

Рекомендуемая литература

- Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М., 2004.
- Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Зырянов С.К., Чубарев В.Н. Опыт английской системы фармаконадзора // Ремедиум. 2006. № 1. С. 24–26.
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной терапии. М., 2002.
- Гуськова Т.А. Основные проблемы безопасности лекарственных средств // Фарматека. 2006. № 5. С. 151–156.
- Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций // Качественная клиническая практика. 2004. № 1. С. 57–67.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 114 от 14 апреля 1997 г. Приложение № 2. “О создании Федерального центра по изучению ПД лекарств Минздрава России”.
- Федеральный закон “О лекарственных средствах”. Статья 41. Приложение № 1 от 26.01.04.
- Яковлев В.П., Яковлев С.В., Леонова М.В. Антимикробная химиотерапия. М., 2005.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.