

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ)

Ю.В. Лукина*, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, А.В. Загребельный,
Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10.

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Загребельный А.В.,
Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н.

В связи с ростом фармацевтического рынка нежелательные эффекты лекарственных средств становятся все более серьезной проблемой здравоохранения и общества в целом. Одним из важных аспектов этой проблемы являются далеко не полные сведения о нежелательных явлениях (НЯ) лекарственной терапии. Использование метода регистра представляется весьма перспективным при изучении проблемы нежелательных лекарственных реакций в условиях реальной клинической практики.

Цель. Изучить НЯ лекарственной терапии в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ.

Материал и методы. За период с января 2011 г. по август (включительно) 2015 г. в амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент. Средний возраст пациентов составил 63 (54;71) года. В рамках регистра были использованы регистрационные карты больных, проведено анкетирование пациентов, на основании этих сведений создана база данных. Выполнен анализ ретроспективных данных регистра.

Результаты. У 223 (14,6 %) больных были зарегистрированы различные НЯ. Всего была собрана анамнестическая информация о 301 случае НЯ: 223 случая зафиксированы однократно, 63 – двукратно, 15 – троекратно. Пациенты с НЯ были старше, чем больные без НЯ ($p < 0,0001$). Наиболее часто регистрировались НЯ при приеме ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты: в среднем по 15% от всех случаев НЯ. По структуре НЯ лидирующие позиции занимали различные аллергические реакции и симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея и др.). Среди больных, не принимавших лекарственных препаратов, закономерно преобладала группа без НЯ, а среди пациентов, принимавших от 6 до 10 препаратов в день, было в 1,5 раза больше человек, у которых было зарегистрировано хотя бы одно НЯ ($p < 0,0001$).

Заключение. Использование метода регистра позволяет дополнить сведения о безопасности различных лекарственных препаратов, однако наиболее перспективным решением данной проблемы представляется анализ данных проспективной части регистра ПРОФИЛЬ.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, фармакотерапия, нежелательные явления.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):306–313

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313>

Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register)

Yu.V. Lukina*, N.A. Dmitrieva, A.V. Zakharova, A.V. Zagrebelsky, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Adverse events (As) of medicines are becoming a more serious problem of health care and society due to the growth of the pharmaceutical market. Incomplete information about AEs of drug therapy is an important aspect of this problem. The use of the register method is very promising in the study of adverse drug reactions in clinical practice.

Aim. To study the AEs of drug therapy in the PROFILE outpatient register.

Material and methods. Primary patients ($n=1531$) were included into the PROFILE outpatient register from January 2011 to August 2015. The median age of patients was 63 (54; 71) years. The registration card of patients and patient questionnaires were used within the register for the database creation. Analysis of retrospective data of the register was fulfilled.

Results. Various AEs were reported in 223 (14.6%) patients. Total anamnestic information on 301 cases of AEs was collected: 223 cases were recorded once, 63 – twice, 15 – three times. Patients with AEs were older than patients without AEs ($p < 0.0001$). AEs were registered most frequently in the use of ACE inhibitors and acetylsalicylic acid: an average of 15% of all cases, each. Various allergic reactions and symptoms of gastrointestinal disorders (pain, nausea, vomiting, diarrhea, etc.) were leaders in the structure of AEs. Naturally there were more patients without AEs among those, who did not take medications. Among patients treated with 6 to 10 medications per day, there were 1.5 times more people who had at least one AE ($p < 0.0001$).

Conclusion. The use of the register method allows to add information about the safety of various drugs. However, analysis of the prospective data of the PROFILE register looks the most promising for the solution of this problem.

Keywords: ambulatory register, pharmacotherapy, adverse events.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):306–313

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuvlu@mail.ru

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

В настоящее время фармацевтическая отрасль является одной из самых быстро развивающихся и прибыльных отраслей экономики многих стран мира. Количество фармацевтической продукции растет с огромной скоростью даже в странах с весьма жестким контролем вывода пищевых и лекарственных продуктов на рынок [1–4]. Данные по российскому фармацевтическому рынку, состоящему из коммерческого и государственного сегментов, приводятся в коли-

честве упаковок лекарственных препаратов и млрд. рублей, затраченных на их покупку. Только в январе 2015 г. эти показатели по данным маркетингового агентства «DSM Group» составили 337,8 млн. упаковок лекарственных средств (ЛС) и 46,3 млрд. рублей, соответственно [5].

В связи с бурным ростом фармацевтического рынка проблема нежелательных явлений (НЯ) лекарственных препаратов становится одной из самых актуальных не только для здравоохранения, но и для всего общества в целом [3,4]. Остроту данной проблематики подтверждает целый ряд фактов: в первое десятилетие 21 века летальность от лекарственных осложнений заняла 4-6 место в структуре общей смертности в развитых странах мира, опередив легочные заболевания, сахарный диабет, ВИЧ, несчастные случаи и автомобильные катастрофы [6-9]. По результатам аналитического исследования Makary M.A. и Daniel M. медицинские ошибки, среди которых лидирующую позицию занимают лекарственные осложнения, и вовсе являются третьей среди ведущих причин смерти в США, уступая фатальное первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и онкопатологии [10]. По данным FDA в США от осложнений лекарственной терапии погибает более 120000 человек в год, а ежегодные затраты здравоохранения, связанные с нежелательными эффектами ЛС, составляют свыше 150 млрд долларов, что больше финансирования, затраченного на сердечно-сосудистую и диабетологическую помощь вместе взятые. Каждый год отмечается неуклонный рост обоих показателей [3-4, 11-12].

Среди пациентов и многих медицинских работников широко распространено ошибочное мнение, что разрешенные к применению ЛС хорошо изучены, и это гарантирует их эффективность и безопасность, что весьма далеко от истины [13, 14]. Большинство сведений, отраженных в инструкциях к лекарственным препаратам, почерпнуты из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако РКИ, хотя и занимают одну из высших ступеней в иерархической лестнице доказательной медицины, тем не менее, имеют целый ряд существенных ограничений, заведомо не обеспечивающих сбор полной базы сведений о НЯ изучаемых лекарственных препаратов:

- В РКИ включаются пациенты, соответствующие жестким критериям включения и не имеющим критериев исключения, т.е. «искусственные» условия РКИ существенно отличаются от применения ЛС в условиях реальной клинической практики.
- РКИ ограничены по времени и количеству пациентов, принимающих препарат. Однако для регистрации НЯ, встречающегося с частотой 1 на 10000 случаев, необходимо, чтобы лекарственный

препарат принимали не менее 30000 человек, что практически не достижимо в рамках РКИ [13-15].

- По этическим соображениям в исследуемые в рамках РКИ группы пациентов, как правило, не входят пожилые люди, дети, беременные женщины [15-17].

Поэтому в РКИ обычно регистрируются только частые НЯ лекарственных препаратов. О необходимости длительного отслеживания лекарственных осложнений после выхода ЛС на рынок свидетельствует исторический пример аспирина: его ulcerогенное действие было выявлено лишь через 50 лет после начала использования ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. Целый ряд лекарственных препаратов фирмы-производители были вынуждены отзываться с рынка продаж в связи с выявленными в результате постмаркетингового мониторинга серьезными НЯ, которые не были обнаружены на этапах клинических испытаний этих ЛС. В ряде случаев препарат остается на рынке, однако в инструкцию ЛС добавляется предупреждение в черной рамке (Boxed Warnings) о серьезных НЯ препаратов. Так, в 2001 г. фирмой Bayer был отозван новый зарегистрированный гиполипидемический препарат – церивастатин в связи со значительным числом случаев рабдомиолиза (десятикратно превышавшим частоту этого НЯ по сравнению с другими статинами) при приеме этого препарата [18]. В 2004 г., спустя 5 лет после получения одобрения FDA, с фармацевтических рынков всех стран мира фирмой-производителем (Merck&Co., Inc.) был изъят оригинальный препарат класса нестероидных противовоспалительных средств рофекоксиб из-за существенного повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме этого ЛС [19]. По этой же причине и по настоятельной рекомендации FDA с рынка США был удален вальдекоксиб (Pfizer) [20], а регуляторные органы Европейского союза и США (EMA и FDA) потребовали внести соответствующие предупреждения в инструкции ко всем остальным препаратам группы коксибов.

По данным систематического обзора Onakproya I.J. и соавт. за период с 1953 по 2013 гг. в мире было отозвано 462 ЛС [21]. По данным американских ученых за 35 лет – с 1975 по 2009 гг. на рынок США было допущено 748 новых молекул ЛС, из них за этот период 32 ЛС были отозваны, а у 114 в инструкции были добавлены предупреждения в черных рамках (Boxed Warnings) о возможных жизнеугрожающих осложнениях [22].

По результатам аналогичного исследования, опубликованного в журнале BMJ, было выявлено, что с 2002 по 2011 гг. по требованию EMA с фармацевтического рынка Евросоюза отзывали 19 лекарственных препаратов [23]. Авторы подчеркивают, что за последнее десятилетие существенно улучшилась доказательная

база, на основании которой и были выявлены НЯ, послужившие причиной изъятия препаратов с рынка. Помимо данных РКИ и мета-анализов сбора этих сведений помогли наблюдательные исследования (случай-контроль, когортные и др.) [23].

Таким образом, результаты, полученные в наблюдательных исследованиях, в том числе и в регистрах, могут оказаться весьма полезны для пополнения базы сведений о НЯ лекарственной терапии. Регистры имеют целый ряд преимуществ в решении этой проблемы перед РКИ: в регистрах проводится наблюдение за большим количеством больных в течение продолжительного времени, причем, группы больных не ограничены жесткими критериями включения и исключения, и наблюдение ведется в условиях реальной клинической практики, при действии различных факторов, которые могут оказать влияние на переносимость и безопасность лекарственной терапии – возраста, сопутствующих заболеваний, приема других лекарственных препаратов, которые могут взаимодействовать между собой, употребления каких-то продуктов питания и прочих [17,23]. Поэтому использование метода регистра представляется весьма перспективным при изучении проблемы нежелательных лекарственных реакций в условиях реальной клинической практики.

Терминология и классификации нежелательных явлений

По определению Б.Е. Вотчала (1965) «любое действие лекарственного препарата, которое не отвечает задачам лечения, называется его побочным эффектом» [24].

Терминология по проблеме НЯ весьма разнообразна. Наиболее общим является понятие нежелательного явления (НЯ), заимствованное из стандарта ICH-GCP [25] – это любое неблагоприятное изменение состояния здоровья пациента, принимающего лекарственный препарат, причем независимо от выявления причинно-следственной связи между этими двумя фактами. Более узкими являются понятия побочного эффекта (ПЭ) и неблагоприятной лекарственной реакции (НЛР), которые включаются в обобщенный термин НЯ [26]. ПЭ обычно связан с фармакологическими свойствами препарата (например, избыточное снижение АД при использовании антигипертензивных средств), а к НЛР относятся действия препаратов, как правило, не связанные с их фармакологическими свойствами (например, развитие агранулоцитоза при приеме метамизола натрия). Термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции – adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты – adverse effects) взаимозаменяемы, за исключением того, что о реакциях говорят со стороны пациента, а об эффектах – в отношении ЛС [27,28].

Классификации НЯ также весьма многочисленны и разнообразны. НЯ подразделяют на группы в зависимости от тяжести, механизма развития, поражения различных систем органов и т.д. [27]

Наиболее часто используется классификация Meuboom R.H.B. и соавт., одобренная ВОЗ, в которой учитываются время развития НЯ, механизмы развития, прогнозируемость, клинические особенности [28]. Согласно данной классификации выделяют 4 типа НЛР:

- реакции типа А могут развиваться у любого человека, принимающего лекарственный препарат, они дозозависимы, предсказуемы, наиболее многочисленны – до 75%-80% всех НЛР.
- Реакции типа В развиваются лишь у чувствительных лиц, дозозависимы, непредсказуемы, составляют до 20% от всех НЛР (к ним относятся аллергические реакции, идиосинкразия, псевдоаллергия).
- На реакции типов С и Д приходится лишь 5% всех НЛР, к ним относятся эффекты при длительном применении (толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость) и отдаленные эффекты (терато-, канцерогенные, эмбриотоксичные и др.) [28,29].

Определение причинно-следственной связи – обязательный этап диагностического процесса при регистрации НЯ. Шкал для оценки вероятности связи препарат-НЛР очень много, наиболее известна шкала Наланж [30].

Цель исследования: в рамках амбулаторного ретроспективно-проспективного регистра ПРОФИЛЬ изучить НЯ лекарственной терапии – частоту регистрации, структуру, взаимосвязь с различными независимыми факторами.

Материал и методы

Исследование проведено на основании базы данных ретроспективно-проспективного регистра ПРОФИЛЬ – регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра.

Для изучения проблемы НЯ в рамках регистра ПРОФИЛЬ были использованы регистрационные карты всех первичных больных, проведено анкетирование пациентов, у которых первичные визиты состоялись в 2014-2015 гг. На основании этих сведений создана база данных. В карте пациента была проанализирована информация о принимаемых лекарственных препаратах, их дозах, регулярности приема и наличии НЯ, а также необходимости в связи с этим отмены или замены препарата. В анкету входили вопросы, позволяющие оценить приверженность пациентов к терапии и переносимость применяемых препаратов. Исследовались случаи развития НЯ, отмеченные пациентами в анам-

незе или представленные в медицинских документах (амбулаторные карты, эпикризы). Выполнен анализ ретроспективных данных регистра.

Статистический анализ проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных.

Статистический анализ выполнен на основании данных регистрационных карт пациентов регистра ПРОФИЛЬ. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%; 75%) (Me – медиана, 25% и 75% – соответствующие квартили) – для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (процентов) – для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы t -критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни (для количественных переменных), критерий независимости χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), z -критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с января 2011 г. по август (включительно) 2015 г. в регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент: 830 (54,2%) мужчин и 701 (45,8%) женщина. Медиана возраста пациентов составила 63 (54; 71) года. У 80,3% больных была диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 34,9% – ишеми-

ческая болезнь сердца (ИБС), верифицированная перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и/или результатами коронароангиографии (КАГ), в 30,4% случаев были выявлены симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), а у 14,7% – фибрилляция предсердий (ФП).

Из 1531 пациента различные НЯ были зарегистрированы у 223 (14,6%) больных, из них 103 женщины (15,3%) и 116 (14%) мужчин. Всего у 223 больных был зарегистрирован 301 случай НЯ: 223 случая зафиксированы однократно, 63 – двукратно, 15 – троекратно.

Средний возраст пациентов в группах с зарегистрированными НЯ и без них составил $65,0 \pm 10,8$ и $60,9 \pm 13,3$ лет, соответственно ($p < 0,0001$), т.е. пациенты с НЯ были значимо старше, чем больные без НЯ. Процентное соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым в обеих группах (рис. 1).

Наиболее часто у пациентов с НЯ, как и у всех пациентов регистра ПРОФИЛЬ, имелись следующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), причем эти заболевания встречались значимо чаще в группе пациентов с НЯ.

При более подробном анализе было выявлено, что пациенты с зарегистрированными НЯ значимо чаще по сравнению с пациентами без НЯ страдали АГ 3 степени, верифицированной ИБС, ХСН (табл. 1).

Наиболее часто НЯ регистрировались при приеме препаратов класса ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты в дозах 50-100 мг/сут: в среднем по 15% от всех случаев НЯ (рис. 2).

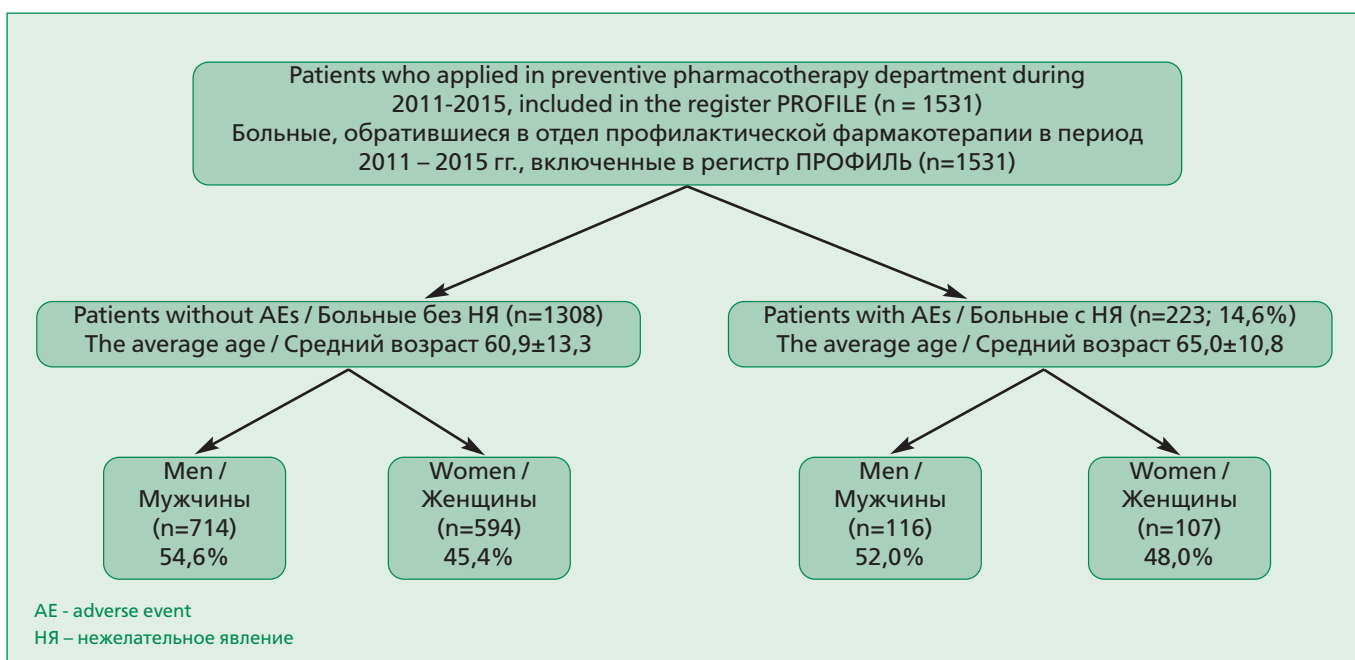


Figure 1. Characteristics of patients from the register PROFILE in the groups with and without AEs
Рисунок 1. Характеристика первичных пациентов регистра ПРОФИЛЬ в группах с НЯ и без НЯ

Table 1. CVD and AEs in patients of the PROFILE register
Таблица 1. ССЗ и НЯ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ

Сердечно-сосудистые заболевания		Наличие НЯ (по данным карты пациента регистра)	
		нет	да
АГ, n (%)	1 ст	203 (15,5)	30 (13,5)
	2 ст	559 (42,7)	96 (43,0)
	3 ст	273 (20,9)	69 (30,9)***
	нет	273 (20,9)	28 (12,6)***
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ИБС, n (%)	верифицирована	439 (33,6)	96 (43,0)*
	не верифицирована	51 (3,9)	7 (3,1)
	нет	818 (62,5)	120 (53,8)*
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ИМ в анамнезе, n (%)	да	226 (17,3)	49 (22,0)
	нет	1082 (82,7)	174 (78,0)
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ХСН, n (%)	нет	940 (72,0)	122 (55,0)***
	да	366 (28,0)	100 (45,0)
	Всего	1306 (100)	222 (100)
ФП, n (%)	нет	238 (56,4)	69 (62,7)
	да	184 (43,6)	41 (37,3)
	Всего	422 (100)	110 (100)

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ИМ – острый инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий

По структуре НЯ лидирующие позиции занимали различные аллергические реакции и симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея и др.) (рис. 3).

При распределении пациентов на группы в зависимости от количества принимаемых препаратов была выявлена следующая зависимость: среди больных, не принимавших лекарственных препаратов, закономерно преобладала группа без НЯ, а среди больных, принимавших от 6 до 10 препаратов в день, было в 1,5 раза больше пациентов, у которых было зарегистри-

ровано хотя бы одно НЯ ($p < 0,0001$). У пациентов, принимавших от 1 до 5 лекарственных препаратов, значимых различий по числу больных в группах с НЯ и без НЯ выявлено не было (рис. 4).

Обсуждение

Регистр ПРОФИЛЬ является амбулаторным регистром специализированного кардиологического научного отдела, что определяет нозологический профиль наблюдающихся в рамках регистра пациентов. Частота ре-

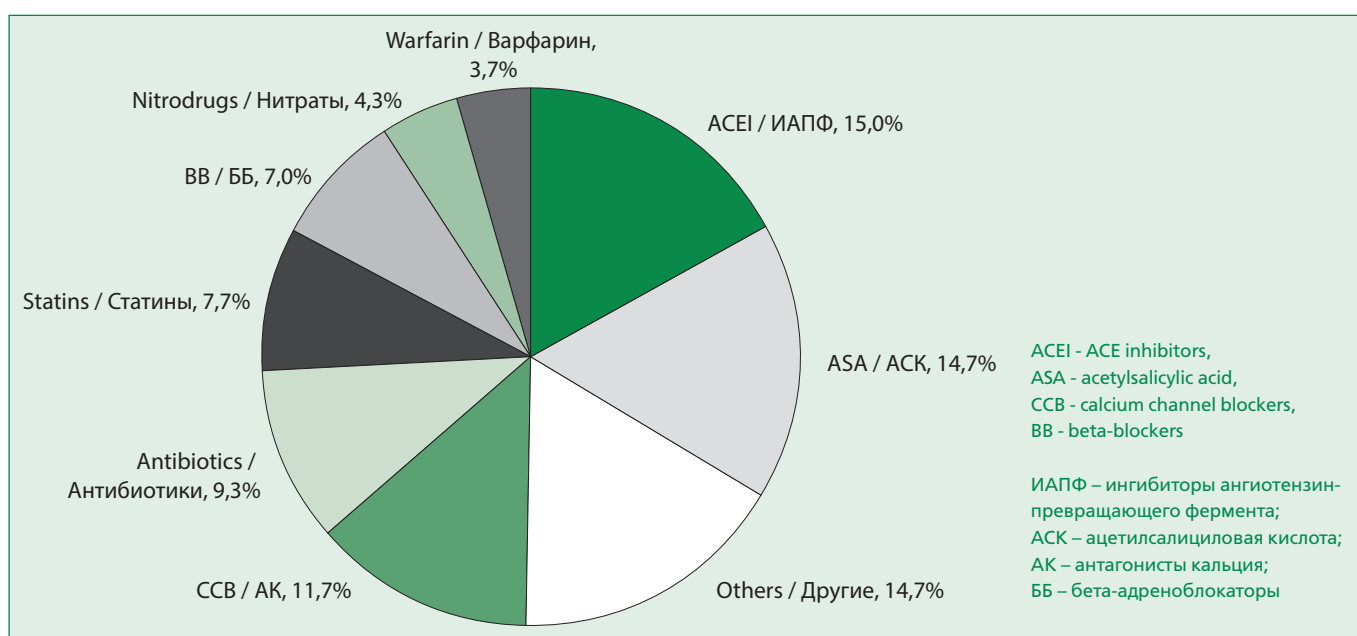


Figure 2. Drugs that cause adverse events in the PROFILE register
Рисунок 2. Лекарственные препараты, вызвавшие НЯ, в регистре ПРОФИЛЬ

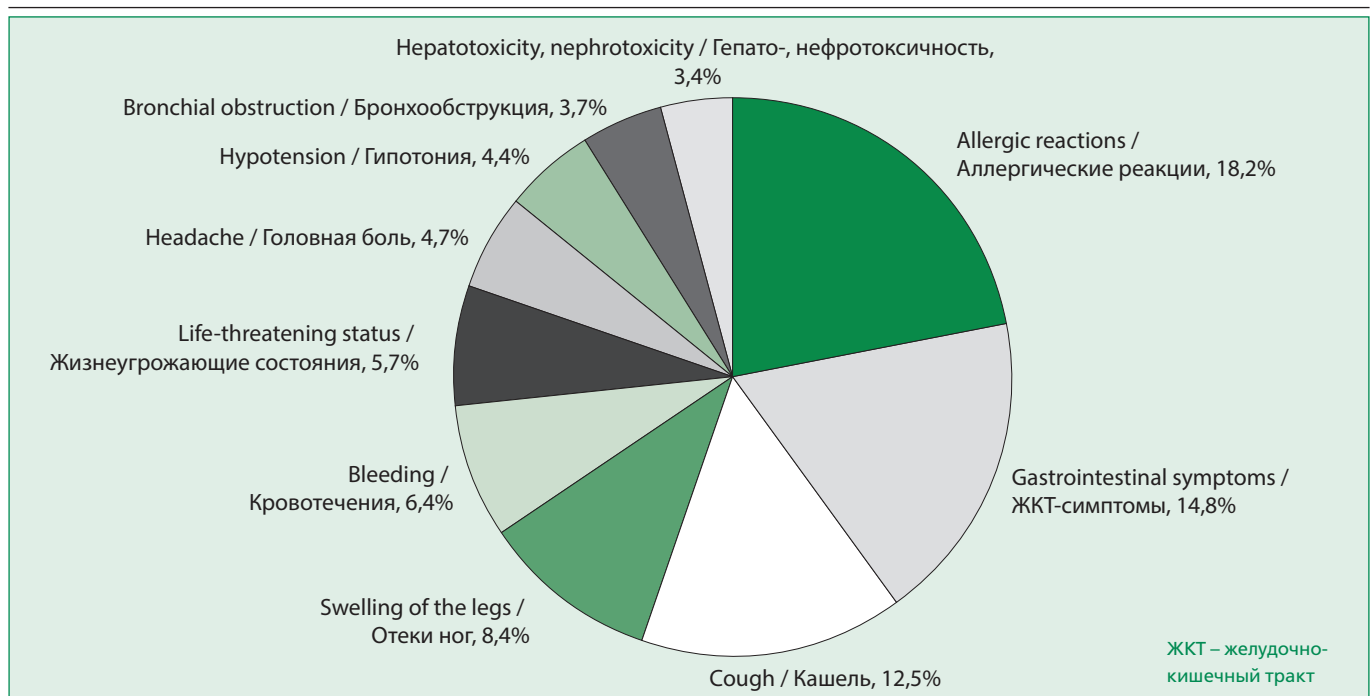


Figure 3. Structure of AEs in patients of the PROFILE register
Рисунок 3. Структура НЯ у первичных пациентов регистра ПРОФИЛЬ

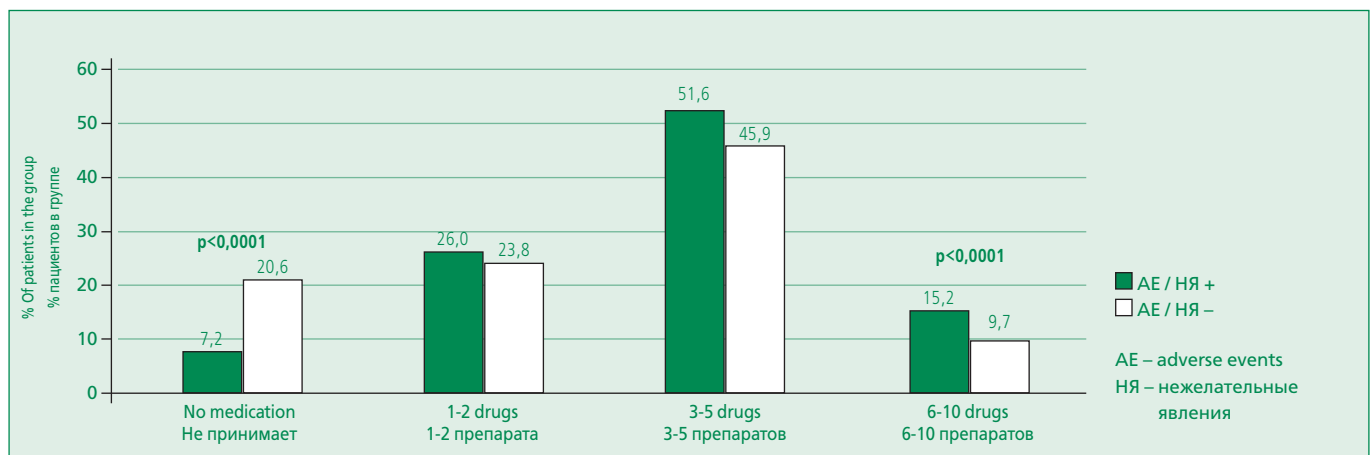


Figure 4. Comparison of patient groups (with registered AEs and without it), taking a different amount of drugs
Рисунок 4. Сравнение групп пациентов (с зарегистрированными НЯ и без них), принимающих разное количество препаратов

гистрации НЯ по результатам проведенного исследования составила около 15%, что меньше частоты выявления НЯ у пациентов стационаров, по данным Rutberg H. и соавт. – 20,5% [31], по результатам исследования Classen D.C. и соавт. – 33,2% [32]. Это, скорее всего, обусловлено тяжестью заболеваний госпитализированных больных, количеством назначаемых препаратов, а, возможно, применением одного из наиболее эффективных современных методов выявления НЯ – Global Trigger Tool, специального способа анализа медицинской документации [31,32]. Кроме того, в исследовании Rutberg H. и соавт. был приведен средний процент, учитывающий НЯ у больных хирургического

(26%) и терапевтического профиля (15%), последний совпадает с нашими результатами [31].

По данным проведенного исследования выявлено, что пациенты с зарегистрированными НЯ в анамнезе были старше больных без НЯ, у них чаще диагностировались АГ 3 степени, верифицированная ИБС и симптомы ХСН, что согласуется с данными литературы, подтверждающими, что частота выявления и тяжесть НЯ находятся в прямой зависимости от возраста пациента, тяжести основного заболевания [27,32,33]. Процентное соотношение по полу среди пациентов с НЯ в анамнезе и без НЯ в регистре ПРОФИЛЬ было приблизительно одинаковым, что согласуется с результа-

тами некоторых исследований [31]. По данным литературы НЯ лекарственных препаратов чаще развиваются у женщин [27,33]. Возможно, отсутствие значимого влияния фактора пола в нашем исследовании объясняется изначально большим количеством мужчин (54,2%) в регистре. Тем не менее, НЯ у женщин и по результатам нашего исследования тоже регистрировались несколько чаще, чем у мужчин: в 15,3% случаев против 14%, хотя различия и не достигли статистической значимости.

Обнаруженная нами более высокая частота НЯ в случаях полипрагмазии – приема пациентом более 6 препаратов, также подтверждается данными фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в Шотландии и Нидерландах [34–36]. При приеме больным более 5 препаратов в день резко возрастает вероятность лекарственного взаимодействия, являющегося одной из ведущих причин развития неблагоприятных лекарственных реакций: при приеме до 5 ЛС в день НЯ развиваются в 4–5% случаев, а при лечении пятью и более лекарственными препаратами риск развития НЯ возрастает до 45–50%, достигая практически 100% при увеличении количества ЛС более 10 [34–36].

В исследовании Sánchez Muñoz-Torrero J.F. и соавт. при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа не было выявлено влияния пола, возраста и количества назначенных препаратов на частоту НЯ. Значимыми факторами, повышающими риск НЯ, были длительность госпитализации более 12 дней, лекарственные взаимодействия и нарушение почечной функции [37]. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании оценивались НЯ, которые возникли у больных в стационаре, что, вероятно, и объясняет специфику полученных авторами результатов. В то же время по результатам исследования Rutberg H. и соавт. именно возникновение НЯ удлиняло срок госпитализации на 5 дней, а не являлось следствием длительного пребывания в стационаре [31].

Среди ЛС, наиболее часто вызывавших НЯ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ, были ингибиторы АПФ и аспирин. Это практически полностью согласуется с данными Passarelli M.C. и соавт., проводившими исследование НЯ у пациентов старше 60 лет, госпитализированных в стационар. Наибольшее число НЛР было зарегистрировано при приеме каптоприла – у 18,1% пациентов, получавших этот препарат [38]. По данным других авторов лидирующие позиции в провоцировании различных НЯ среди всех ЛС занимают антибиотики [27, 39]. В нашем исследовании антибактериальные препараты явились причиной НЯ в 9,3% случаев, что объясняется преимущественно кардиологическим профилем заболеваний у больных регистра ПРОФИЛЬ. Следует также отметить, что НЯ антибиотиков регистри-

ровались, в основном, при стационарном лечении больных (где НЛР на антибиотики составляли до 30% от всех НЯ [39]), в то время как ПРОФИЛЬ – это амбулаторный регистр, что также объясняет специфику пациентов и их лечения.

В структуре НЯ на первое место вышли различные аллергические реакции, отмеченные в 18,2% случаев, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, что характерно и для результатов других исследований НЛР [37], хотя у пациентов стационара лидирующую позицию среди НЯ занимает госпитальная инфекция [31]. Если же использовать классификацию НЯ, предложенную ВОЗ [28], то все остальные (за исключением аллергических) лекарственные осложнения будут отнесены к реакциям типа А и составят более 70% от всех случаев НЯ. Аллергические реакции должны быть классифицированы, как реакции типа В, и их частота, выявленная в нашем исследовании, согласуется с общими сведениями по данной классификации [28].

Закключение

Согласно первым результатам исследования в рамках регистра ПРОФИЛЬ было выявлено, что нежелательные явления лекарственной терапии у амбулаторных кардиологических больных выявляются приблизительно в 15% случаев, лидирующие позиции по частоте вызываемых неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов с ССЗ принадлежат ингибиторам АПФ и ацетилсалициловой кислоте, а среди НЯ преобладают аллергические реакции и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. На переносимость лекарственного лечения оказывают влияние возраст пациента, тяжесть основного заболевания, количество принимаемых препаратов.

Таким образом, использование метода регистра позволяет дополнить сведения о безопасности различных лекарственных препаратов: частоте регистрации, структуре НЯ, факторах, оказывающих влияние на переносимость лекарственной терапии. Вероятно, что наиболее перспективной в изучении данной проблемы будет проспективная часть регистра ПРОФИЛЬ, в которой ожидается получить углубленные конкретные данные по нежелательным явлениям лекарственной терапии, в том числе по результатам анкетирования пациентов, и сведения о связи нежелательных эффектов лекарственных препаратов с качеством назначенного лечения.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Dorovskoi AV. Segments of the global pharmaceutical market: trends and contradictions. *Biznes-Inform* 2014; 9: 34-40. In Russian (Доровской А. В. Сегменты мирового фармацевтического рынка: тенденции и противоречия развития. Бизнес-информ; 2014, 9: 34-40).
2. Nalimov PA, Rudenko DJ. The global pharmaceutical market: the polarity of global health. *EKO (versossiyskiy ekonomicheskiy zhurnal)* 2015; 3: 116-28. In Russian (Налимов П.А. Руденко Д.Ю. Мировой фармацевтический рынок: полярность глобального здоровья. ЭКО (всероссийский экономический журнал) 2015, 3: 116-28).
3. Moore TJ1, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1752-9
4. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1363-9.
5. The Russian pharmaceutical market. Issue January 2015. Moscow: DSM group; 2015. In Russian (Фармацевтический рынок России. Выпуск январь 2015. М.: DSM group; 2015).
6. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 573-9.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
8. Breckenridge A. The burden of adverse drug events. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 785-87.
9. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):808-17.
10. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016; 353: i2139.
11. Rieder M, Ferro A. Adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):613-4.
12. FDA. Reports Received and Reports Entered into FAERS by Year. (As of November 2015) Available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm>. Checked by 17.06.2016.
13. Lepahin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Trudnii Patsient* 2008; 9: 42-6. In Russian (Лепехин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный Пациент 2008; 9: 42-6).
14. Astakhova AV, Lepahin VK. Medications. Adverse side effects and safety control. Moscow: Eksmo; 2008. In Russian (Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008).
15. Norris S., Atkins D., Bruening W. et al. Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions. Available at [p://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/Methods-GuideNorris_06042010.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/Methods-GuideNorris_06042010.pdf). Checked by 17.06.2016.
16. Gliklich R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%20nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>. Checked by 17.06.2016.
17. Martsevich SY, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. The registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. *Klinitsist* 2012; 3-4: 4-9. In Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; 3-4: 4-9).
18. Furberg CD., Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2(5): 205-7.
19. Topol EJ. Failing the public health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351(17): 1707-9.
20. Psaty B. M., Furberg C.D. COX-2 inhibitors — Lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352(11): 1133-5.
21. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Medicine* 2016; 14: 1-11.
22. Frank <http://content.healthaffairs.org/content/33/8/1453.abstract> - aff-1 C, Himmelstein DU, Woolhandler S. et al. Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. *Health Aff* 2014; 33(8); 1453-9.
23. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* 2014;4: e004221
24. Votchal BE. Sketches of Clinical Pharmacology. Moscow: Medicine; 1965. In Russian (Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Медицина; 1965).
25. Guideline for Good Clinical Practice. 1996 Available at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. Checked by 17.06.2016.
26. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *WHO Drug Information* 2004; 18(3): 203-6.
27. Kukes VG, ed. Clinical pharmacology: a textbook for high schools. 4th edition. Moscow: GEOTAR Media; 2009. In Russian (Кукес В.Г., редактор. Клиническая фармакология: учебник для вузов. 4-е издание. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
28. Meyboom RHB, Lindquist M., Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety* 2000; 22: 415-23.
29. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1994; 10:93-102.
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45.
31. Rutberg H, Risberg MB, Sjö Dahl R. et al. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014;4:e004879.
32. Classen DC, Resar R, Griffin F., et al. 'Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health affairs*. 2011; 30(4): 58
33. Belousov YB, Moiseyev VS, Lepahin VK. Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy: A Guide for Physicians. Moscow: Universum; 1993. In Russian (Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М.: Универсум; 1993).
34. Cunningham G., Dodd T.R., Grant D.J., McMurdo M.E., Richards R.M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997; 26(5): 375-82.
35. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2002, 8: 198-204
36. Manneke C.K., Derck F.H., de Ridder M.A., et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29 (1): 35-9.
37. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(12):1257-64.
38. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;22(9):767-77.
39. Camargo AL1, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395559> *Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62(2):143-9.

Поступила: 31.05.2016

Принята в печать: 06.06.2016