

МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДОМ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

О.В. Шаталова*, О.Н. Смусева, А.С. Маслаков

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Цель. Провести анализ зарегистрированных неблагоприятных побочных реакций (НПР) антитромботических лекарственных средств в Волгограде и области в 2010–2012 гг. Материал и методы. Работа выполнена в дизайне аналитического ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования. В качестве материала для исследования использовали карты-извещения о НПР, поданные в Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств.

Результаты. За время работы центра в отношении антитромботических препаратов поступило 18 карт-извещений (из 562) о подозреваемой НПР или неэффективности. Наибольшее количество сообщений приходится на долю антикоагулянтов непрямого действия — 66,7% (12/18), на антикоагулянты прямого действия — 22,2% (4/18) и средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов — 11,1% (2/18).

Заключение. При проведении антитромботической терапии наиболее частой причиной развития НПР является варфарин. Организация регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств облегчает выявление и регистрацию НПР лекарственных средств.

Ключевые слова: метод спонтанных сообщений, нежелательная побочная реакция, антикоагулянты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):123–126

Antithrombotic therapy safety monitoring based on spontaneous reports

O.V. Shatalova*, O.N. Smuseva, A.S. Maslakov

Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, Russia 400131

Aim. To analyze adverse drug reactions (ADR) during antithrombotic therapy on the basis of spontaneous reports registered in Volgograd city and region in 2010–2012.

Material and methods. It was analytical retrospective pharmacoepidemiological study. ADR spontaneous reports submitted to the Volgograd Regional Centre for Drug Safety Monitoring were used.

Results. Regarding antithrombotic drugs 18 spontaneous reports on suspected ADR or ineffectiveness were submitted (from 562). Most of reports were accounted for by indirect-acting anticoagulating agents — 66.7% (12/18), direct-acting anticoagulants — 22.2% (4/18), and antiplatelet drugs 11.1% (2/18).

Conclusion. Warfarin was more often cause of ADR during antithrombotic therapy. Organization of regional centers for drug safety monitoring can contribute to ADR reveal and study.

Key words: method of spontaneous reports, adverse drug reaction, anticoagulants.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):123–126

*Автор, ответственный за переписку: shov_med@mail.ru

Введение

Требования, предъявляемые к лекарственным средствам (ЛС), с одной стороны, довольно просты. Они должны быть качественными, эффективными, обладать высокой степенью безопасности и иметь достаточно хорошие фармакоэкономические показатели. Но, к сожалению, в клинической практике лекарственный препарат, соответствующий всем этим критериям, встречается нечасто. Безопасность ЛС играет особую роль, и изучение профиля безопасности не должно ограничиваться проведенными крупными клиническими исследованиями [1, 2].

В феврале 2010 г. в Волгоградской области организован региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС). Основные задачи центра: организация работы по мониторингу безопасности фармакотерапии; сбор, анализ, систематизация

и верификация спонтанных сообщений и случаев терапевтической неэффективности лекарств; внедрение в медицинскую практику современных методов исследования безопасности лекарств и проведение информационно-образовательной работы.

В настоящее время в нашей стране основным методом сбора информации о побочных действиях лекарств является метод «спонтанных сообщений»: врач добровольно заполняет специальную карту-извещение и направляет ее в региональный, либо федеральный центр.

Безопасность антикоагулянтной терапии входит в число наиболее острых проблем современной медицины. Геморрагические осложнения, развивающиеся на фоне приема антагонистов витамина К (АВК), являются одной из наиболее серьезных причин, по которым представители этой группы лекарственных средств, в первую очередь варфарин, не нашли широкого применения в России, особенно при амбулаторном ведении пациентов. Ситуация усугубляется необходимостью длительного, иногда пожизненного применения АВК [3, 4].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей клинической проблемой, затрагивающей профессиональную сферу врачей всех без исключения специальностей. Такие осложнения, как тромбоэмболия ле-

Сведения об авторах:

Шаталова Ольга Викторовна — к.м.н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ

Смусева Ольга Николаевна — к.м.н., докторант той же кафедры; руководитель Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств

Маслаков Александр Сергеевич — клинический ординатор той же кафедры

гочных артерий (ТЭЛА), ишемический инсульт обуславливают чрезвычайно высокий потенциал риска для здоровья и жизни пациента. ВТЭО являются причиной высокой сердечно-сосудистой смертности, инвалидизации и госпитализации, наносящие значительный экономический ущерб государству [5–7].

Даже при тщательном подборе дозы орального антикоагулянта под контролем международного нормализованного отношения (МНО) на фоне лечения у больного возможно развитие неблагоприятных побочных реакций (НПР) в виде кровотечений (до 30% в год). Безусловно, чаще всего это малые кровотечения — носовые, гематомы, гематурия. Но имеет место и развитие опасных для жизни кровотечений — до 0,5% в год: кровоизлияния в мозг, желудочно-кишечное и легочное кровотечения и т. д. [8].

Риск кровотечений резко возрастает при неадекватном применении оральных антикоагулянтов — из-за отсутствия мониторинга гипокоагуляции со стороны врачей или низкой комплаентности пациентов. Кровотечения, вызванные приемом оральных антикоагулянтов, также могут приводить к излишним расходам за счет дополнительных посещений врача, анализов, госпитализации или ее продления.

Своевременное выявление НПР и информирование о них регуляторных органов позволит проводить их анализ, и на основании его результатов разрабатывать и внедрять в практику меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий лекарственной терапии, повышая ее безопасность.

Цель исследования. Провести анализ полученных карт-извещений методом спонтанных сообщений о развитии НПР на фоне приема антитромбоцитарных препаратов.

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне аналитического фармакоэпидемиологического ретроспективного исследования. Материалом для данного исследования послужили карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства, полученные Волгоградским РЦ МБЛС за 2010–2012 гг.

Сообщения о возникновении нежелательной лекарственной реакции подавали врачи лечебных учреждений г. Волгограда и области. Группы ЛС представлены в соответствии с анатомо-терапевтической химической (АТХ) классификацией.

Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо. В соответствии с этим алгоритмом устанавливаются категории степеней достоверности взаимосвязи «ЛС-НПР» по результатам ответов на 10 вопросов и определяются как: «определенная» — 9 и более баллов; «вероятная» — 5–8 баллов; «возможная» — 1–4 балла и «сомнительная» — 0 и менее баллов.

Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%), для количественных переменных определялось среднее арифметическое.

Результаты

За три года работы Волгоградским РЦ МБЛС получено и проанализировано 562 карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства. Из них на долю антитромботических лекарственных средств приходится 18 карт, что составило 3,2% от общего числа, 4 (22%) мужчины и 14 (78%) женщины, средний возраст — 55,5 лет. Нарушение функции печени отмечено в 3 случаях (16%), почек — в 4 случаях (22%). На момент подачи карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства 11 (61%) пациентов получали лечение на амбулаторном этапе, а 7 — (39%) в стационаре.

Из всех карт-извещений, поданных на антитромботические препараты, на долю антитромбоцитарных средств приходится 2 карты (11,1%), на антикоагулянты прямого действия (АКПД) — 4 (22,2%), а на АВК — 12 карт (66,7%).

Антитромбоцитарные средства представлены ацетилсалициловой кислотой (100%), средняя доза, вызвавшая НПР — 125 мг. Все НПР, связанные с ацетилсалициловой кислотой, представлены ангионевротическим отеком и относятся к типу В по классификации ВОЗ. Предпринятые меры для разрешения НПР — отмена подозреваемого лекарственного средства в 100%, и проведение дополнительной лекарственной терапии в 50% случаев. Все исходы — с выздоровлением без последствий. Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» расценивалась как возможная в 100% (табл. 1).

Карты-извещения, поданные на АКПД (гепариновая мазь, далтепарин натрия, эноксапарин натрия и фондапаринукс натрия), составили 22,2% от числа карт о НПР на антитромботические препараты и 0,7% (4/562) от общего числа карт. НПР, связанные с АКПД: тип А — маточное кровотечение — 1 (25%); тип В, включающий аллергический дерматит и острую крапивницу — 2 (50%); неэффективность терапии, проявившаяся в развитии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии — 1 (25%) случай. Для купирования НПР подозреваемое лекарственное средство было отменено в 100% случаев, назначена необходимая лекарственная терапия также в 100%. Исходы НПР, связанных с АКПД, представлены следующим образом: выздоровление без последствий — 1 (25%), состояние без изменений — 1 (25%) и улучшение состояния — в 2 случаях (50%). Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» расценивалась как вероятная в 25%, и возможная — в 75% случаев.

Таблица 1. Неблагоприятные побочные реакции антитромботической терапии

		Антиагреганты	Антикоагулянты прямого действия	Антагонисты витамина К
Тип НПР (А/В), %		0/100	25/50	75/8
Неэффективность, %		0	25	17
Предпринятые меры, %	Отмена ЛС	100	100	100
	Дополнительная терапия	50	100	92
Исходы НПР, %	Выздоровление	100	25	75
	Без изменений	0	25	8
	Улучшение	0	50	17
Причинно-следственная связь ЛС-НПР, %	Вероятная	0	25	67
	Возможная	100	75	33

Среди АВК фигурирует варфарин — в 12 картах (66,7%), поданных на антитромботические средства, это 2,1% от общего числа карт. Показанием для назначения варфарина явились: состояние после протезирования клапана сердца — 6 (50%), тромбоз глубоких вен нижней конечности — 4 (34%), фибрилляция предсердий — 1 (8%), системная красная волчанка с вторичным антифосфолипидным синдромом — 1 случай (8%). Из НПР в 9 случаях (75%) составили реакции типа А. На долю больших кровотечений (интракраниальное кровотечение, гемартроз, гемофтиз) пришлось 5 случаев (42%). Малые кровотечения (носовые, гематомы, гематурия) составили 33% (n=4). Средняя доза варфарина, вызвавшая большие кровотечения, составила 4,75 мг в сут, среднее МНО у пациентов — 4,44 (табл. 2). Малые кровотечения развились при среднесуточной дозе варфарина 3,9 мг и среднем МНО 3,7. Лишь в одном случае развилась НПР типа В, проявившаяся петехиальной сыпью. Неэффективность терапии отмечалась в 2 случаях (17%) в виде нарастания признаков гиперкоагуляции на фоне назначения варфарина в средней дозе 4,38 мг в сут.

Для купирования развившихся НПР произведена отмена подозреваемого лекарственного средства в 100%, назначена дополнительная лекарственная терапия в 92%, и отменена сопутствующая терапия в 17% случаев. НПР типа А потребовали введения ангиопротекторов и антифибринолитиков в 42%, менадиона в 17%, переливания свежезамороженной плазмы в 33%, гемотрансфузии эритроцитарной массы в 17%, проведения оперативного вмешательства в 8% и смены терапии на фенилин в 8% случаев. НПР типа В купирована назначением антигистаминных препаратов. При неэффективности терапии произведена замена варфарина российского производства на варфарин, изготавливаемый в Дании.

В 2 (17%) случаях наблюдалось выздоровление без последствий, в 9 (75%) — улучшение состояния, и в одном случае — состояние без изменений. Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» расценивалась

Таблица 2. Средние дозы варфарина и значения МНО, вызвавшие НПР

Тип НПР	Средняя доза варфарина (мг/сут)	Среднее МНО
А Большие кровотечения	4,8	4,4
	Малые кровотечения	3,9
Неэффективность терапии	4,4	1,4

как вероятная в 67% (n=8) и возможная — в 33% случаев (n=4).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что организация работы по мониторингу безопасности фармакотерапии в регионе способствует повышению активности врачей по выявлению и регистрации НПР.

Однако следует отметить, что небольшое число карт-извещений по выявлению и регистрации НПР на фоне антикоагулянтной терапии связано с тем, что метод спонтанных сообщений имеет ряд недостатков. Прежде всего, низкая сообщаемость о выявляемых НПР обусловлена нехваткой времени у практических врачей и недопониманием важности подобных сообщений. Возможно, проведение образовательных семинаров для врачей будет способствовать более тщательному мониторингу безопасности фармакотерапии.

Наиболее частой причиной развития НПР на фоне антитромботической терапии является применение варфарина. Данный препарат с успехом используется уже более 50 лет, и его эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий подтверждена рядом клинических исследований [9, 10]. Несмотря на то, что эффективность стандартной антикоагулянтной терапии не вызывает сомнений, столь же очевидны и ее недостатки. Варфарин имеет узкое терапевтическое окно со значимым риском кровотечения при приеме в терапевтических дозах. И именно развитие геморрагических осложнений останавливает врачей перед на-

значением АВК. Кроме того, применение варфарина в клинической практике ограничивает ряд нежелательных взаимодействий с лекарственными препаратами (антибиотики, барбитураты) и пищевыми продуктами [10, 11]. Описаны и генетические аномалии, увеличивающие риск геморрагических осложнений при приеме варфарина [12]. Перечисленные факторы обуславливают необходимость частого лабораторного контроля — исследование МНО с помощью портативных приборов [13], однако здесь есть ограничения, связанные с экономической стороной вопроса.

Анализ карт показал, что контроль МНО и коррекция дозы варфарина осуществляется только в момент пребывания больного в стационаре.

Следует отметить, что чаще регистрировались реакции типа «А» — большие и малые кровотечения. Вероятно, это обусловлено недостаточностью, либо вовсе отсутствием мониторинга уровня гипокоагуляции. Риск развития геморрагических осложнений терапии АВК оказался высоким у пациентов, которые принимали варфарин бесконтрольно (лабораторный контроль МНО осуществлялся 1 раз в мес и реже) в дозе более 2,5 мг в сут.

Очень редко в сообщениях о НПР на антитромботические препараты указывали реакции типа «В» (в их основе лежат иммунологические нарушения, ведущие к развитию аллергических реакций). Анализируя данные за все время работы центра, мы видим, что соотношение типов НПР по другим ЛС кардинально отличается. Так процентное отношение количества побочных реакций типа «А» к общему количеству побочных реакций составляет 12%, остальная доля приходится на реакции типа «В» [14].

За все время работы Волгоградского РЦ МБЛС выявлено и зарегистрировано лишь одно сообщение о неэффективности варфарина российского производства.

Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» в большей степени расценивалась как вероятная и возможная.

Существующие алгоритмы подбора индивидуальной поддерживающей дозы варфарина, система патронажа и регулярного лабораторного контроля МНО позволяют повысить безопасность антикоагулянтной терапии, но только при условии максимального взаимопонимания врача и пациента. Вероятно, активный мониторинг выявления НПР при антикоагулянтной терапии позволит обеспечить максимально безопасную профилактику тромбоэмболических осложнений.

Заключение

Организация регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств способствует оптимизации выявления и регистрации НПР лекарственных средств.

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение антикоагулянтной терапии сопряжено с развитием серьезных неблагоприятных реакций, что отражает необходимость более тщательного мониторинга безопасности антикоагулянтной терапии и регистрации НПР как методом спонтанных сообщений, так и с помощью активного мониторинга.

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

Литература

- Jurge' N.V. Roszdraznadvor creates a service pharmacovigilance in compliance with international standards. Bezopasnost' Lekarstv i Farmakonadzor 2008; (1):3–4. Russian (Юрель Н.В. Росздравнадзор создает службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам. Безопасность Лекарств и Фармаконадзор 2008; (1):3–4).
- Rejhart D.V., ed. Complications of drug therapy. Adverse drug reactions. Tom I. Moscow: Litterra; 2007. Russian (Рейхарт Д.В., редактор. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I. М.: Литтерра; 2007).
- Gavrisjuk E.V., Sychev D.A., Ignat'ev I.V. et al. Problems of organization indirect anticoagulants therapy on an outpatient basis. Vestnik Roszdraznadvora 2012; (1): 28–33. Russian (Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Игнатьев И.В. и др. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях. Вестник Росздравнадзора 2012; (1): 28–33).
- Sychev D.A., Antonov I.M., Ignat'ev I.V. et al. Anticoagulant effect of warfarin and safety when dosing, based on the results of pharmacogenetic testing: results of the first prospective study of Russian. Kardiologija 2010; (5): 42–46. Russian (Сычев Д.А., Антонов И.М., Игнатьев И.В. и др. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования. Кардиология 2010; (5): 42–46).
- Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Flebologia 2010; 4(1): 1–37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010; 4(1): 1–37).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendatsii_fibrillyaciya_predserdii_2012.pdf. Date of access: 09/04/2013. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/Rekomendatsii_fibrillyaciya_predserdii_2012.pdf). Дата доступа: 09.04.2013.
- Kropacheva E.S. Securing long-term warfarin therapy: is it possible to resume the treatment of the patient after hemorrhagic complications? Rational pharmacother card 2009; 5(3): 89–94. Russian (Кро-

- пачева Е.С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения? РФК 2009; 5(3): 89–94).
- Sychev D.A., Gavrisjuk E.V., Polikarpova O.A. Metodologija sozdanija i funkcionirovanija centrov personalizirovannoj antikoagulantnoj terapii: vzaimodejstvie laboratornyh i klinicheskikh metodov povysheniya jeffektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii. Spravochnik Zavedujushhego Kliniko-Diagnosticheskoy Laboratorii 2011; (10): 3–5. Russian (Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Поликарпова О.А. Методология создания и функционирования центров персонализированной антикоагулянтной терапии: взаимодействие лабораторных и клинических методов повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. Справочник Заведующего Клинико-Диагностической Лабораторией 2011; (10): 3–5).
- Pirmohamed M. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 509–511.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 Suppl):338S–400S.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. AHA/ACC. Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/American College of Cardiology. Foundation Guide to Warfarin Therapy. JACC 2003; 41: 1633–52.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008; 358: 999–1008.
- Heneghan C., Alonso-Coello P., Garcia-Alamino J.M. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367: 404–411.
- Smuseva O.N., Gorbatenko V.S., Solovkina Ju.V., Shatalova O.V. The effectiveness of drug safety monitoring in the region. Saratovskij Nauchno-Medicinskij Zhurnal 2012; 8(4):910–913. Russian (Смусева О.Н., Горбатенко В.С., Соловкина Ю.В., Шаталова О.В. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе. Саратовский Научно-Медицинский Журнал 2012; 8(4): 910–913).

Поступила: 17.02.2013

Принята в печать: 29.03.2013