«ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОЛОДУХИНА

Ольга Алексеевна

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

профессор, доктор

медицинских наук,

Верлан Надежда Вадимовна

Иркутск 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……3
ВВЕДЕНИЕ ……5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….……..……13
1.1. Система Фармаконадзора: состояние в Российской Федерации. ..13
1.2. Юридическое обоснование мониторинга безопасности лекарств……..…19
1.3. Фармаконадзор и качество лекарственных препаратов……...…...27
1.4. Безопасность фармакотерапии при использовании антибактериальных препаратов…….....29
1.5. Классификация осложнений фармакотерапии…….…38
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……..…….42
Глава 3 АНАЛИЗ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ……49
Глава 4 КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ…….....64
Глава 5 ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА И ДЕФЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ……79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...86
ВЫВОДЫ…….....96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..…97

Список сокращений

ААД	антибиотик-ассоциированная диарея
АБП	антибактериальный препарат
АБТ	антибактериальная терапия
ААК	антибиотико–ассоциированный колит
АИС	автоматизированная информационная система
АР	аллергические реакции
АТХ	анатомо-терапевтически химическая
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КИ	клинические исследования
ЛС	лекарственные средства
МАКМАХ	межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
МЗ РФ	Министерство Здравоохранения Российской Федерации
НАСКИ	национальная ассоциация специалистов по контролю инфекциями
НЛР	нежелательные лекарственные реакции
НПР	нежелательные побочные реакции
НР	нежелательные реакции
ОМЭБМП	отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОФТ	осложнения фармакотерапии
ПМК	псевдомембранозный колит

РЦ МБЛС	региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
ССС	сердечно-сосудистая система
СД П-СС	степень достоверности причинно-следственной связи
СФО	Сибирский федеральный округ
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦКК и СЛС	центр контроля качества и сертификации лекарственных средств
ЦМЭБРИЛС	центр мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования лекарственных средств
ЦЭБЛС	центр экспертизы безопасности лекарственных средств

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нежелательные побочные реакции (НПР) лекарственных средств (ЛС), или неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР), определяются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, возникающие при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах (ВОЗ, 2008). В настоящее время НПР являются четвертой по значимости причиной смерти пациентов [20, 37, 40, 41, 50, 176, 185, 198, 209, 213].

В странах с высоким уровнем здравоохранения существуют базы данных НПР (Vigibase, Eudravigilance) [199]. При анализе НПР на лекарственные препараты в Российской Федерации вышеуказанные источники информации не могут быть использованы в полной мере вследствие демографических, генетических особенностей, а также технологических возможностей производства препаратов. Всё это обуславливает **актуальность** проведения клинико-фармакологического анализа результатов мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в медицинских учреждениях Иркутской области, объясняет выбор темы, постановку цели и задач настоящей диссертационной работы. Несмотря на законодательную базу, во всем мире, лишь 3,9 % врачей сообщают о НПР [7, 20, 73], в связи с чем, важным является проведение исследований по изучению причин низкой активности врачей по выявлению и регистрации НЛР.

Исследователи считают, что существенная часть нежелательных реакций (от 20 до 50 %) предотвратима [1, 6, 9, 17, 42, 50, 58, 61, 66, 72, 85, 92, 116, 121]. В настоящее время динамическая оценка соотношения польза/риск фармакотерапии является обязательной на всех этапах

обращения лекарственного препарата. Применение лекарств в клинической практике требует убедительных доказательств их эффективности и безопасности [43, 51, 53, 66].

По данным Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств [68, 69, 70, 73] среди всех осложнений медикаментозной терапии преобладают реакции НПР типа «А», то есть связанные с фармакологическим действием препаратов. Следовательно, их можно прогнозировать и предупреждать [8, 10, 18, 72, 92].

Для решения проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии необходимо, прежде всего, совершенствование государственной системы контроля качества лекарственных средств, а именно: изменение системы наблюдения за проведением клинических исследований, что позволит уменьшить возможность регистрации и поступления на фармацевтический рынок некачественных препаратов; а также улучшение системы контроля за безопасным применением лекарств, под которым понимается выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций ЛС.

В перечне мероприятий по улучшению системы контроля качества лекарственных средств на федеральном и региональном уровнях мониторингу безопасности лекарств отводится особая роль [12, 16, 47, 61, 71, 75, 78]. Определение переносимости и безопасности лекарственных средств должно проводиться на стадии их доклинического и клинического изучения. Частота регистрации проявлений нежелательного действия лекарств зависит от групповой принадлежности препаратов и наличия факторов риска (несоблюдение требований инструкции, пожилой и детский возраст, лекарственный анамнез), а также от степени квалификации медицинских работников [6, 7, 57, 69, 79]. Поэтому пострегистрационный мониторинг безопасности важен для определения специфики проявлений НПР и повышает степень разработанности темы исследования [13, 17, 22, 28, 84, 38, 123, 128].

Степень разработанности темы

В профессиональный стандарт функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога внесена позиция проведения эффективной и безопасной противомикробной терапии, которая зависит от планирования структуры закупаемых антибактериальных препаратов (АБП) [43, 142]. Практически выполнить данную задачу очень сложно из-за модификации качественных характеристик микробных популяций, своеобразия местного микробного пейзажа, зависящего от эпидемиологических регионарных данных, врачебных пристрастий, финансовых возможностей конкретного стационара, частоты проявлений лекарственной токсичности [105, 126, 171]. Это объясняет то, что проблема выбора оптимального АБП, в том числе и с учетом частоты возникновения НПР, активно разрабатывается в последние годы [123, 135, 198]. Технологии мониторинга безопасности АБП, которая реализовала себя на региональном уровне, нет, а её критерии могут служить показателями качества оказания медицинской помощи населению конкретной медицинской организацией.

Таким образом, повышение эффективности системы мониторинга безопасности ЛС, уменьшение риска развития осложнений лекарственной терапии являются актуальными проблемами, что определило выбор темы, постановку цели и задач настоящей диссертационной работы.

Целью работы явилось повышение эффективности мониторинга безопасности антибактериальных лекарственных средств и разработка рекомендаций по улучшению качества антибактериальной фармакотерапии в медицинских организациях Иркутской области.

Задачи исследования:

1. Определить частоту выявления нежелательных побочных реакций на применение антибактериальных препаратов;

2. Изучить структуру клинических проявлений нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты;

3. Установить особенности регистрируемых нежелательных побочных реакций по причинно-следственной связи и исходам разрешения осложнений антибактериальной терапии;

4. Определить уровень осведомленности врачей о работе системы фармаконадзора и способ мотивации специалистов к участию в мониторинге безопасности лекарственных средств;

5. Разработать рекомендации по улучшению качества системы контроля за безопасным применением лекарств в медицинских организациях Иркутской области.

Научная новизна

Впервые определены основные типы неблагоприятных реакций на антибактериальные лекарственные средства, используемые на территории Иркутской области. Установлены группы антибактериальных лекарств, наиболее часто вызывающих осложнения фармакотерапии. Среди всех сообщений на неблагоприятные побочные реакции 32,5 % извещений приходится на антибактериальные препараты. При их назначении регистрируются различные клинические типы нежелательных реакций; у пациентов стационаров преобладают поражения желудочно-кишечного тракта (25,6 %), у амбулаторных больных – вегетативные (5 %) и кожные (26 %) реакции. По критериям соответствия причинно-следственной связи неблагоприятные реакции на антибактериальные препараты, регистрируемые специалистами медицинских организаций Иркутской области, распределяются на: вероятные (38,24 %), сомнительные (37,95 % случаев), возможные (29,8 %); по вариантам разрешения: выздоровление без последствий (55,8%), госпитализация или её продление (43,2% наблюдений) и летальный исход (1,0%). Впервые сформулировано, что проведение мониторинга безопасности АБП позволяет прогнозировать риск возникновения НПР и может служить обоснованием формирования алгоритмов назначения АБП для проведения персонифицированной фармакотерапии.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования способствуют предотвращению нежелательных побочных реакций при использовании антибактериальных препаратов. Формуляр лекарственных средств медицинских организаций Иркутской области может быть составлен с учётом индивидуальных особенностей реагирования пациентов и фармакологических свойств антибактериальных препаратов, что позволит улучшить качество медицинской помощи.

Материалы диссертационного исследования включены в лекционные курсы на кафедрах клинической фармакологии и терапии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; используются на семинарских и практических занятиях для ординаторов и врачей на циклах тематического и общего усовершенствования (акт о внедрении от 12.09.2018 г.).

Результаты исследования и основные рекомендации внедрены в лечебную практику медицинских учреждений Иркутской области: больнице ИНЦ СО РАН (справка о внедрении от 11.09.2018 г.), клиническом госпитале ветеранов (справка о внедрении от 10.09.2018 г.).

Методология и методы исследования

Методологической основой для работы служили системный анализ, действующее законодательство Российской Федерации, федеральные законы, постановления и распоряжения Правительства Российской Федерации, нормативно-правовые акты Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, нормативная база систем контроля, обеспечения качества и подтверждения соответствия лекарств в Российской Федерации, а также приказы, поручения, распоряжения и рекомендации Министерства здравоохранения Иркутской области, стандарты оказания медицинской помощи при лечении в

стационарной и амбулаторной практике, теоретические и практические работы оотечественных и зарубежных ученых, принципы системного и регионального подходов в изучении нормативной базы в сфере лекарственного обращения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Метод спонтанных сообщений, входящий в перечень наиболее предпочтительных по рекомендациям эеспертов ВОЗ, может служить действенным инструментом Фармаконадзора по предупреждению осложнений лекарственной терапии.

2. Среди нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты у больных среднего возраста преобладают аллергические реакции, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, у пожилых – вегетативные и анафилактоидные; у детей – аллергические реакции.

3. Мониторинг нежелательных побочных реакций обязателен при использовании антибактериальных препаратов, в том числе, с приемлемым профилем безопасности, особенно, часто назначаемых – цефалоспоринов и фторхинолонов.

4. Факторами риска серьезных осложнений фармакотерапии антибактериальными препаратами являются: отягощенный аллергологический анамнез; полипрагмазия; высокие дозы антибактериальных препаратов; короткий интервал между курсами при повторном назначении.

5. Разработанные рекомендации по мониторингу безопасности антибактериальных препаратов позволяют повысить активность специалистов медицинских организаций в системе Фармаконадзора и снизить частоту НПР.

Степень достоверности и апробация результатов

Настоящая работа основана на результатах проведенного мониторинга безопасности антибактериальных препаратов, наиболее активно назначаемых специалистами медицинских организаций Иркутской области.

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов.

Материалы диссертации доложены на: Всероссийских конференциях и симпозиумах по актуальным проблемам клинической фармакологии (Якутск, 2015; Красноярск, 2016); Республиканской конференции терапевтов и геронтологов Бурятии (Улан-Удэ, 2016); научно-практических конференциях профессиональных ассоциаций хирургов, урологов, дерматологов Иркутской области (Иркутск, 2016; 2017; 2018); научно-практических конференциях профессиональной ассоциации клинических фармакологов Иркутской области (Иркутск, 2016, 2018).

Личное участие автора

Личный вклад автора состоит в получении исходных данных по НПР, поиске и анализе литературы, формировании и статистической обработке базы данных, интеграции полученных результатов, а также в подготовке основных публикаций по выполненной работе и оформлении диссертации.

Связь задач исследований с проблемным планом НИР

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ в соответствии с комплексной научной программой «Мониторинг безопасности лекарственных средств» (номер регистрации 01201460243).

Публикации

По теме диссертации в открытой печати опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста; иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений и условных обозначений списка литературы, включающего 168 источников на русском и 51 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Система Фармаконадзора: состояние в Российской Федерации

Система Фармаконадзора официально начала функционировать под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 1968 г. По определению ВОЗ «*Фармаконадзор* – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом» [6]. В настоящее время фармаконадзор включает в себя также мониторинг безопасности лекарственного растительного сырья, биологически активных добавок и вакцин.

Новейшую историю фармаконадзора принято относить к периоду с 1961 по 1965 гг., когда во многих странах были созданы специальные государственные организации по выявлению, регистрации и анализу нежелательные реакции на ЛС. Первые центры службы контроля безопасности лекарств появились в Австралии, Канаде, Чехословакии, Ирландии, Нидерландах, Новой Зеландии, Швеции, Великобритании, США и Восточной Германии. Подобные системы сегодня действуют почти во всех странах мира [6, 168].

В 1967 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию, ставшую основой международной системы мониторинга безопасности лекарств. Для выполнения этого проекта в рамках ВОЗ в Швеции (г. Уппсала) был организован Центр по международному мониторингу ЛС (UMC), основной задачей, которого стало выявление частоты наиболее серьезных НР и их предупреждение. Основу центра составили те же 10 стран. В 1970 г. к данной программе присоединились Болгария, Израиль, Норвегия, Польша, Дания, Югославия, Финляндия и Япония. В настоящее время участниками программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС являются

более 110 стран [138]. Россия официально принята в программу в 1997 г. [7, 60].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ обязательной регистрации подлежат следующие НР на ЛС:

- все НР «новые» препараты (в большинстве стран ЛС считаются новыми в течение 5 лет после их регистрации);

- все серьезные или непредвиденные НР на «старые» ЛС;

- все НР, связанные с лекарственным взаимодействием, в том числе с взаимодействием ЛС с пищевыми добавками и продуктами питания;

- все НР при беременности и кормлении грудью;

- недостаточная эффективность или отсутствие терапевтического эффекта;

- случаи выявления резистентности.

Для регистрации НР на ЛС используются специальные «формы-извещения о случаях НР» [159, 166]. В разных странах утверждены различные формы, но все они содержат:

- информацию о пациенте, включая описание его демографических данных (страна, пол, возраст, раса, вес, рост) и факторах риска (например, аллергия в анамнезе, нарушение функции печени, почек);

- данные об отправителе сообщения – специалисте, зарегистрировавшем НР;

- описание проявлений НР (с использованием классификаторов *MedDRA* или *WHO-Art*) и исход НР (полное выздоровление, госпитализация или ее продление, нетрудоспособность или инвалидизация, порок развития, угроза жизни, смерть, другое клинически значимое событие)

- данные о ЛС, которое могло вызвать наблюдаемую НР и обо всех других ЛС (в том числе принимаемых пациентом самостоятельно);

История создания системы Фармаконадзора в России начинается с организации в 1969 г. Минздравом СССР отдела учёта, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС, который в 1973 г. был

преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств. На центр были возложены следующие функции: выявление и регистрация побочного действия лекарственных средств, анализ и систематизация данных о выявленных нежелательных реакциях лекарственных препаратов, информация о нежелательных реакциях и методах их профилактики медицинской общественностью.

В 1991 г. Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств был ликвидирован вместе с упразднением Минздрава СССР. Работа по мониторингу безопасности лекарственных средств в стране была прекращена на 7 лет.

Только в 1997 г. в России были организованы Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Министерства здравоохранения РФ и несколько региональных центров. С этого времени начала формироваться база данных о НР лекарственных препаратов в России, полученных методом спонтанных сообщений. В 2007 г. функции по мониторингу безопасности ЛС стал выполнять Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств был регламентирован Приказом Минздравсоцразвития №757н от 26.08.2010 г. [89]

В настоящее время в нашей стране функция мониторинга эффективности и безопасности лекарственных средств обеспечивают два структурных подразделения [17, 69]:

1. Центр экспертизы безопасности ЛС (ЦЭБЛС) на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. ЦЭБЛС анализирует и обобщает материалы по безопасности клинических исследований ЛС, оценивает результаты фармаконадзора в России, проводимого Росздравнадзором, готовит проекты административных решений для Минздрава России в части безопасности ЛС.

2. Отдел мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции Росздравнадзора (ОМЭБМП), осуществляющий контрольные и надзорные функции, анализ которых осуществляется в Центре мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования ЛС Росздравнадзора (ЦМЭБРИЛС). К этой системе относятся и региональные подразделения Росздравнадзора.

Задачами ЦЭБЛС являются: выявление и анализ российской и зарубежной информации о безопасности ЛС с оценкой влияния поступившей информации на изменение соотношения польза/риск при применении ЛС, подготовка заключений для Минздрава России о приостановлении применения или обращения ЛС, научно-методическая деятельность по вопросам экспертизы безопасности ЛС, образовательная деятельность в области безопасности ЛС, обеспечение международного сотрудничества с ВОЗ и другими организациями, подготовка информационных материалов о безопасности ЛС (издание журнала «Безопасность и риск фармакотерапии»).

ОМЭБМП проводит сбор, хранение и анализ спонтанных сообщений о НР, а также периодических отчетов по безопасности ЛС; определяет причинно-следственную связь для всех полученных спонтанных сообщений; запрашивает при необходимости у региональных центров недостающую информацию для правильной оценки сообщений; производит оценку соответствия полученной информации об эффективности и безопасности ЛС сведениям в инструкции по медицинскому применению.

В систему Фармаконадзора в нашей стране вовлечены 60 региональных центров мониторинга безопасности ЛС, из которых 35 являются структурными подразделениями центров контроля качества ЛС, около трети созданы на базе медицинских организаций. Деятельность региональных центров подчинена местным органам управления здравоохранения [24, 28, 37, 71, 98, 105].

К началу 2014 г. работа по сбору информации о нежелательных реакциях на территории России привела к тому, что объем поступающих

данных стал достаточен для соответствия минимальному уровню репортирования, рекомендуемому ВОЗ (не менее 100 сообщений на 1 млн населения страны в год), что говорит о том, что репортируется примерно 10 % случаев НР на ЛС и что полученная информация может считаться репрезентативной и отражать реальную ситуацию с безопасностью лекарственных средств в России [71, 105].

Увеличение количества поступающих спонтанных сообщений не всегда сопровождается повышением их качества. Большая часть сообщений содержит неполную, неточную информацию и потому не может использоваться для формирования обоснованных заключений по безопасности конкретного препарата. В частности, 20 % сообщений в международной базе мониторинга безопасности лекарственных средств (то есть собранных со всего мира) не содержат сведений даже о возрасте и поле пациента [107].

Существуют определенные проблемы и в работе региональных центров. Учитывая, что основной задачей регионального центра является обеспечение получения от специалистов здравоохранения информации обо всех регистрируемых ими нежелательных реакций на лекарственные средства, далеко не все врачи принимают участие в этой работе. Объясняется это тем, что врач не уверен в наличии связи приема лекарства с возникшим осложнением [98, 112]. Кроме того, во многом невозможность четкой идентификации нежелательной реакции объясняется трудностями дифференциации их от симптомов заболевания, по поводу которого назначаются ЛС, или клинических проявлений сопутствующей патологии.

И наконец, врачи боятся, что регистрируемые НР могут связать с их некомпетентностью, что повлечет за собой юридическую ответственность.

Лидером по работе в системе фармаконадзора является региональный центр мониторинга безопасности лекарств Алтайского края. Специалистами этого центра ежегодно публикуется более 800 сообщений о НР. В одном из

их годовых отчетов (2015 г.) структура серьезных НПР по характеру поражения органов и систем представлена следующим образом:

нарушения в работе сердечно-сосудистой системы – 24,7 % (117 случаев);

дерматологические реакции, отёк Квинке – 21 % (100 случаев);

изменения со стороны желудочно-кишечного тракта – 19,5 % (92 случая);

поражение печени – 7,4 % (35 случаев);

неврологические изменения – 6,6 % (31 случай);

пороки развития плода – 6 % (28 случаев);

гибель плода – 5,5 % (26 случаев);

нарушения со стороны органов дыхания – 5,3 % (25 случаев);

гематологические изменения – 3,6 % (17 случаев);

лихорадка – 0,2 % (1 случай);

ототоксичность – 0,2 % (1 случай).

В отчёте определена также степень достоверности причинно-следственной связи НПР с лекарственными препаратами:

возможная - 37,8 % – 162 НПР;

вероятная - 26,1 % – 112 НПР;

определенная - 23,5 % – 101 НПР;

сомнительная - 12,6 % – 54 НПР.

То есть число сообщений о развитии серьезных НПР лекарственных препаратов с высоким уровнем достоверности причинно-следственной связи (определенная, вероятная) составило 213 случаев (49,6 %).

Интересные данные изложены в отчете территориального органа Росздравнадзора по Забайкальскому краю: за 2015 г. зарегистрировано 210 сообщений о нежелательных побочных реакциях на лекарственные препараты для медицинского применения, что на 58 % больше, чем в 2014 г. (133 случая в 2014 г.). Из них 87 сообщений - о серьезных нежелательных реакциях (46 - 2014 г.), что составляет 41 % от общего количества сообщений (34 % - 2014 г.).

В течение 2015 г. извещения о неблагоприятных побочных реакциях на информационный портал «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора вносили: специалисты территориального органа (95 % – 200 случаев) и представители производителей лекарственных препаратов (5 % – 10 случаев). Извещения о неблагоприятных побочных реакциях в 2015 г. поступили от 20 медицинских организаций Забайкальского края.

В настоящее время для решения проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии обсуждается совершенствование государственной системы контроля качества лекарственных средств, в том числе на территориальном уровне, а именно:

изменение системы наблюдения за проведением клинических исследований, что позволит уменьшить возможность регистрации и поступления на фармацевтический рынок некачественных лекарственных препаратов;

повышение уровня образования медицинских работников в области применения ЛС, совершенствование преподавания фармакологии и клинической фармакологии в медицинских ВУЗах и на циклах последипломного обучения специалистов;

улучшение системы контроля за рациональным применением лекарств, под которым, в том числе, понимаются выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций ЛС.

1.2. Юридическое обоснование мониторинга безопасности лекарств

В соответствии со статьей 64 федерального закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. N 61-ФЗ …субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в федеральные органы исполнительной власти обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных и непредвиденных реакциях при применении лекарственных

препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов. Несообщение или сокрытие данных сведений лицами, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, влечет за собой ответственность по законодательству Российской Федерации [104].

Для получения унифицированной информации о выявленных побочных действиях ЛС разработана специальная форма – карта-извещение о НР. Данная форма извещения о подозреваемой НР в целом соответствует форме регистрации НР, рекомендуемой ВОЗ (CIOMS-форма) [166]. При развитии нежелательной побочной реакции данная форма заполняется и отправляется (по факсу или электронной почте) в соответствующий региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) в следующие сроки:

- при развитии серьезных НР на ЛС (смерть, госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли), а также непредвиденных НР, не отраженных в инструкции по применению ЛС или документации клинического исследования – не позднее 5 рабочих дней с момента ее выявления (далее она должны быть направлена в Росздравнадзор не позднее 15 календарных дней);

в остальных случаях, не соответствующих критериям «серьезные» или «непредвиденные» – не позднее 10 рабочих дней с момента обнаружения;

при повторном извещении (появлении дополнительной информации) – не позднее последующих 5 рабочих дней.

Этапом необходимым для диагностического процесса является определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД П-СС) между применением ЛС и возникновением НР [81]. В соответствии с рекомендациями Росздравнадзора при подготовке сообщений, направляемых в федеральный центр для оценки степени достоверности взаимосвязи *НР–*

ЛС, необходимо использовать классификацию ВОЗ (таблица 1.1) и шкалу Наранжо (таблица 1.2).

Таблица 1.1 – Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «*ЛС –НПР»* (1984)

Степень достоверности	Причинно – следственная связь
Определенная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата.
Вероятная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.
Возможная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.
Сомнительная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
Условная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.
Неклассифицируемая	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

Таблица 1.2 – Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи *«НПР – лекарство»* (1981)

Вопрос		Взаимосвязь *НР-ЛС*		
		да	нет	неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли бы вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

По категориям степеней достоверности взаимосвязи причинно-следственной связи *НР – ЛС* по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов распределение осуществляется следующим образом:

определенная – 9 и более баллов;

вероятная – 5–8 баллов;

возможная – 1–4 балла;

сомнительная – 0 и менее баллов

Первые три степени достоверности П-СС (определенная, вероятная и возможная) объединяются термином «высокая СД П-СС», что является

основанием для перевода проявлений побочного действия ЛС из статуса «нежелательное явление» в статус «нежелательная реакция».

Процедура проведения фармаконадзора в настоящее время регламентирована приказом Минздрава России от 15 февраля 2017 г. № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». Те изменения в работе специалистов по фармаконадзору, которые изложены в данном приказе, в основном касаются организаций, являющихся держателями регистрационных удостоверений (производителями лекарственных препаратов) и организаций, участвующих в клинических исследованиях. Порядок подачи информации о нежелательных побочных реакциях [119], которые выявлены в медицинских организациях, во многом соответствует прежней технологии. [88, 104, 167].

В соответствии с частью 3 ст. 64 Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 г.№ 757-н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения», лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от использования таких препаратов[89].

Клинические проявления НР на ЛС разнообразны; НР на ЛС развиваются в различные сроки и с различной частотой, поэтому выявление всех типов НР каким-либо одним методом невозможно. Использование методов, адекватных определенным типам НР*, способствует совершенствованию системы фармаконадзора [6, 137, 148, 157, 163, 169, 174, 186, 190, 205].

Методов выявления нежелательных реакций на лекарственные средства к настоящему времени в мире разработано много.

Наиболее универсальными являются постмаркетинговые клинические исследования, активное мониторирование стационаров и метод спонтанных сообщений. К менее популярным, но не менее результативным, относятся рецептурный мониторинг, литературные мета-анализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования и т.д. У каждого используемого метода есть свои преимущества и недостатки.

Метод спонтанных сообщений, используется во всех странах, включая Российскую Федерацию [11, 69, 103, 105, 132, 157, 167, 179, 180, 182, 203, 216].

Все сообщения о НР, поступающие в Росздравнадзор России, верифицируются, анализируются и систематизируются. Каждое сообщение исследуется с целью определения причинно-следственной связи «*лекарство – НР*» По мере накопления информации о выявленной конкретной НР могут делаться выводы, на основании которых готовятся предложения о принятии соответствующих административных мер (ограничение или запрещение применения, внесение изменений в инструкции пе медицинскому применению лекарственных средств). Тем самым обеспечивается предоставление информации специалистам здравоохранения о риске развития НР при применении конкретного ЛС [62, 66, 84, 85, 119, 161]

Метод позволяет получать информацию обо всех препаратах, используемых на рынке в реальных условиях, без ограничения периода наблюдения и у всех групп больных. Возможно выявление очень редких и непредвиденных нежелательных реакций. Главный принцип метода спонтанных сообщений – добровольное или законодательно оговоренное информирование соответствующих регуляторных органов о выявляемых нежелательных реакциях [136, 144, 167, 178, 181]. Однако спонтанное сообщение о нежелательных реакциях не может стать основанием для

профессионального разбирательства или преследования врача, даже если нежелательная реакция возникла вследствие врачебной ошибки

В РФ сообщения представляются в форме извещения об индивидуальном случае НР, которое содержит необходимую информацию для верификации спонтанных сообщений. Поступившие сообщения хранятся в единой федеральной базе данных о НР на ЛС (АИС – Росздравнадзор – Фармаконадзор).

Метод спонтанных сообщений имеет целый ряд преимуществ:

простота применения и отсутствие для его реализации значительных материальных затрат; возможность контролировать безопасность *всех* препаратов, существующих на фармацевтическом рынке у госпитализированных пациентов и у больных, получающих амбулаторное лечение;

выявление редко встречающихся побочных действий.

Недостатками являются:

низкий показатель регистрации НР (даже в странах с отлаженной системой мониторинга безопасности ЛС выявляется не более 10% от числа выявляемых серьезных лекарственных осложнений) [6, 50, 67, 103, 172, 183, 195, 202, 208, 217];

метод не позволяет обнаружить весь спектр побочных действий, вызываемых ЛС (неэффективен, например, при выявлении отсроченных НР);

трудности в интерпретации полученной информации из-за неточности сведений в сообщениях о НР [11, 20, 69, 97, 173, 184, 187, 189, 193, 196, 200, 206,210].

При методе исследования «случай-контроль» –подбираются две группы пациентов: с конкретным ятрогенным заболеванием (или НР) и без подобного заболевания (или НР). Затем оценивается влияние ЛС на пациентов обеих групп. Данный метод позволяет выявить осложнения, развивающиеся в результате длительного применения ЛС, и редко встречающиеся серьезные НР. Основным недостатком метода является

«адресность» выявления только конкретных НР. Исследование типа «случай-контроль» не позволяет определить частоту развития НР.

Метод, основанный на учете выписанных рецептов, основан на сопоставлении числа зарегистрированных НР с количеством назначений ЛС по выписанным рецептам. Наиболее широко данный метод используется при изучении безопасности препаратов, только что поступивших в широкую клиническую практику. При этом идентифицируются все больные, получившие лекарственный препарат, безопасность которого исследуется. Данный способ, как правило, используется компаниями-производителями. Намного реже препарат для «наблюдения» выбирает национальный центр контроля безопасности ЛС. К недостаткам метода относятся: ограниченное число больных, отсутствие группы сравнения, невозможность использования в стационарных условиях.

Активный мониторинг в условиях стационара предполагает сбор демографических, социальных и медицинских данных на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них нежелательные реакции на все лекарственные средства. Этот метод позволяет оценить частоту развития НР, а также выявить лекарственные взаимодействия. Полученная с помощью данного способа информация более достоверна. К недостаткам относятся трудоемкость и небольшое число пациентов, участвующих в исследовании, что не позволяет получить данные об абсолютной вероятности риска развития НР.

Суть метода когортных исследований заключается в наблюдении за двумя группами больных. Больные одной группы получают исследуемый препарат, пациенты другой – не получают. По истечении определенного времени проводится оценка частоты возникновения НР в обеих группах. С помощью этого метода можно определять частоту развития НР, выявлять одновременно многие побочные эффекты, оценивать степень абсолютного и относительного риска развития нежелательных реакций.

Мета-анализ – метод, основанный на анализе и суммировании результатов независимых клинических исследований (КИ) и используемый для оценки фармакоэпидемиологических данных о безопасности ЛС. При использовании данного метода увеличивается статистическая значимость результатов КИ. Недостатком метода является гетерогенность включенных в анализ исследований [57, 79].

1.3 Фармаконадзор и качество лекарственных препаратов

Росту числа лекарственных осложнений способствует агрессивная реклама ЛС без предоставления информации о побочных действиях, развивающихся при их применении. Это приводит к увеличению числа больных, принимающих лекарственные препараты без учета противопоказаний к их применению и возможных НР [65].

Компании-производители тратят огромные финансовые ресурсы на продвижение своих препаратов на фармацевтический рынок [154, 162], что неизбежно приводит к предоставлению не вполне объективной информации о лекарствах как специалистам здравоохранения, так и пациентам. По данным США около 28 % врачебных ошибок, ставших причиной лекарственных осложнений, в том числе серьезных НР, связаны с неадекватным распространением информации о препарате компаниями-производителями. Исследования, проведенные в Голландии, выявили, что 42 % из 161 препарата признаны проблематичными из-за несоответствия информации стандартам инструкций по медицинскому применению следующих разделов: «Побочные эффекты», «Противопоказания» и «Предупреждения».

Проблемой, также вносящей вклад в развитие лекарственных осложнений, является фальсификация лекарств. По данным ВОЗ около 30 % находящихся в обороте лекарственные средства – фальсифицированные [12, 19, 22, 29, 63, 76, 77, 84]. Некоторое количество фальсификаций

лекарственных препаратов выявляется и на территории России во всех секторах фармацевтического рынка [130, 151, 164]. По мнению специалистов Росздравнадзора, основные источники фальсифицированной продукции находятся внутри страны. В структуре фальсифицированных ЛС 40 % составляют подделки препаратов российского производства, 60 % – подделки зарубежных лекарственных средств [22, 27, 95, 96].

Росздравнадзором создана система выявления и изъятия из обращения ЛС, качество которых не соответствует установленным требованиям, в том числе фальсифицированных препаратов [150, 152]. Информация о выявлении лекарств, качество которых не отвечает установленным требованиям, поступает в территориальные органы Росздравнадзора и в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Для предотвращения причинения вреда здоровью территориальными органами принимается решение о приостановлении обращения ЛС, подлинность которых вызвала сомнение [15, 36, 49, 64, 89].

На российском фармацевтическом рынке имеется много препаратов-аналогов с различными торговыми наименованиями [95]. Данные социологических опросов, проведенных среди потребителей ЛС в странах СНГ, свидетельствуют о том, что большая часть врачей и провизоров не имеют представления о таких понятиях, как «международное непатентованное наименование», «торговое наименование», «оригинальный лекарственный препарат», «референтный лекарственный препарат», «генерик» и о различиях между ними [96, 100, 120, 131].

Главным недостатком оригинальных лекарственных препаратов является их высокая стоимость, что существенно ограничивает возможность их широкого применения. Использование воспроизведенных препаратов (генериков), являющихся точными «копиями» оригинальных препаратов дает возможность уменьшить затраты на лечение и повысить доступность современных ЛС для большинства пациентов.

Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что препарат-«генерик» может отличаться по эффективности, безопасности и качеству от оригинального препарата; при этом «генерик» в России может быть дороже оригинального препарата, и что замена оригинального препарата на «генерик» (впрочем, как и замена «генерика» на другой «генерик», или даже замена «генерика» на оригинальный препарат) может отразиться на эффективности и безопасности лечения. В России проблема качества «генериков» является крайне актуальной и привлекает внимание специалистов разных профилей [26, 27, 96].

Источником информации об эффективности и безопасности генериков в России могут быть фармакоэпидемиологические исследования, основанные, в частности, на анализе баз данных, содержащих спонтанные сообщения о выявленных НР и случаях терапевтической неэффективности ЛС [38, 136, 144].

Анализ этих данных может позволить выявлять проблемы, связанные с применением определенных генериков, проводить целенаправленные исследования, выявлять закономерности возникновения и принимать соответствующие меры, направленные на минимизацию рисков осложнений и улучшение качества медицинской помощи.

1.4 Безопасность фармакотерапии при использовании антибактериальных препаратов

В России лидирующей причиной НР, регистрируемых в клинической практике, как и в других странах, являются антибактериальные препараты [44, 59, 85, 97]. Большинство антибиотиков являются малотоксичными, но поскольку антибактериальные препараты (АБП) относятся к часто используемым ЛС, нежелательные реакции при их применении встречаются довольно часто. По данным Федерального центра мониторинга безопасности

лекарственных средств в 2008 г. на долю АБП пришлось 13 % всех зарегистрированных НР, а в 2015 г. – 32,6 % [40, 41, 112, 123, 125, 135, 141].

В структуре НР, связанных с применением антибактериальных препаратов, основное место занимают аллергические реакции немедленного или замедленного типа. Они могут возникать при лечении препаратами любых групп, но чаще наблюдаются при использовании β-лактамов и сульфаниламидов [2]. Редко наблюдаются аллергические реакции при применении макролидов [104, 108,160].

Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) характерны для линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов и фторхинолонов, АБП являются причиной 25 % всех случаев диареи, связанной с приемом ЛС [10, 40, 143].

В отличие от других антибиотиков, макролиды не оказывают значимого влияния на микрофлору кишечника, но усиливают его перистальтику. Этот эффект выражен в значительной степени у эритромицина. Как правило, симптомы дисфункции кишечника исчезают при снижении дозы препарата. Поэтому при развитии диспепсического синдрома на фоне приема макролидов необходимости в назначении пробиотиков или ферментов нет.

Необходимо отметить, что при применении эритромицина у детей в возрасте до 6 недель отмечено развитие специфичного для данного препарата осложнения – пилоростеноза новорожденных [142].

Клавулановая кислота и её метаболиты также усиливают моторику тонкого кишечника, что может вызвать диарею.

Терапия антибиотиками широкого спектра действия может изменять состав кишечной микрофлоры и приводить к колонизации кишечника *Clostridium difficile*. Колит, ассоциированный с *Clostridium difficile,* является серьезным осложнением антимикробной терапии. Течение псевдомембранозного колита часто осложняется кишечным кровотечением, перфорацией и развитием перитонита. Поэтому за пациентами с тяжелыми

формами *Clostridium difficile*-инфекции должно проводиться совместное наблюдение разными специалистами лечебного профиля [5].

Один из главных критериев безопасности ЛС – оценка гепатотоксичности. При этом лекарственные поражения печени наиболее часто регистрируются при применении антибиотиков. В структуре АБП, являющихся причиной данного осложнения, первое место занимает амоксициллина /клавуланат. Проявления гепатотоксичности регистрируются при лечении изониазидом, ко-тримоксазолом. При применении макролидов данное осложнение наблюдается редко.

Специфическим осложнением терапии ванкомицином, аминогликозидами, полимиксином и амфотерицином является нефротоксичность. Пенициллины, цефалоспорины, ципрофлоксацин, рифампицин и ряд других антибактериальных препаратов могут стать причиной развития острого интерстициального нефрита.

Нейротоксические реакции на фоне антибактериальной терапии регистрируется в 1-2 % случаев.

К клинической симптоматике поражения нервной системы при лечении антибиотиками относятся головная боль, головокружение, расстройства чувствительности, редко – психические нарушения и судороги. Судорожный синдром, как правило, наблюдается при лечении высокими дозами пенициллинов и цефалоспоринов. Из карбапенемов данное осложнение характерно для имипенема/циластатина. Все препараты группы аминогликозидов могут вызывать развитие ототоксичности (кохлеарная и вестибулярная), реже – нейромышечной блокады.

К значимым нежелательным реакциям на АБП со стороны сердечно-сосудистой системы, с точки зрения клинических последствий, относятся аритмии и удлинение интервала QT. Такие осложнения чаще всего регистрируются при применении препаратов из группы фторхинолонов, макролидов и некоторых противогрибковых препаратов [9, 34]. Эпизоды развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» наблюдаются, как

правило, при лечении левофлоксацином, моксифлоксацином, флуконазолом и вориконазолом. Увеличение интервала QT является характерным побочным эффектом всех препаратов группы фторхинолонов [11, 42, 51]. В группе макролидов чаще всего причиной развития аритмий является эритромицин, реже – кларитромицин и азитромицин.

С применением антибиотиков может быть связано развитие гематотоксических реакций. Со стороны системы кроветворения осложнения регистрируются редко (к ним относятся нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопения). Серьезными проявлениями гематотоксичности являются агранулоцитоз и апластическая анемия, которые могут быть связаны с применением ко-тримоксазола и β-лактамов. Для хлорамфеникола также характерны НР со стороны системы кроветворения: ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения. Нередким (один случай на 25–40 тыс. пациентов) осложнением терапии левомицетином является апластическая анемия, прогностически неблагоприятная [143]. Данная НР может развиться после отмены препарата, при однократном и местном применении (например, при использовании глазных капель). Частой причиной гематотоксических реакций бывает назначение цефалоспоринов.

Специалисты ведут активную дискуссию в отношении влияния АБП на становление иммунной системы у детей. Переход от преобладания Т-хелперного ответа 2-го типа (Th-2), характерного для новорожденного, к более зрелому Т-хелперному ответу 1-го типа (Th-1) в значительной степени происходит под влиянием микробной стимуляции при остром респираторном заболевании (ОРЗ), которое сопровождается усиленным размножением пневмотропной флоры. Неоправданно широкое применение АБП при респираторных инфекциях у детей может ослаблять эту стимуляцию, что, в свою очередь, способствует сохранности Th-2 направленности иммунного ответа и повышению риска аллергических проявлений [147].

В практике специалистов аллергические реакции являются наиболее частыми осложнениями фармакотерапии (ОФТ) могут привести к длительной утрате трудоспособности, инвалидизации и даже смертельным исходам. Использование ЛС с сенсибилизирующей активностью и действующих на различные биологические системы организма получает все большее распространение. В США ежегодно регистрируют до 100 тыс. аллергических реакций на ЛС, из них свыше 1 % заканчивается смертью, а еще 1 % угрожает жизни [3, 30].

Различают два типа аллергических реакций: истинные и ложные (псевдоаллергические) [2].

Выраженность истинной аллергических реакций не зависят от дозы принимаемого препарата и определяются индивидуальной реактивностью к определенному ЛС и путём введения. Такие реакции непредсказуемы [74].

Большинство ЛС отличаются слабыми антигенными свойствами. Некоторые ЛС с низкой молекулярной массой (их называют гаптенами) могут образовывать с белками сыворотки крови конъюгированные антигены, к которым формируются антитела. Иммунологическая реактивность антител может быть направлена не только на первоначально действующий гаптен, но и на другие, близкие по химической структуре, вещества, что объясняет наличие поливалентной аллергии [2]. Например, аллергические реакции на природные пенициллины часто имеют место при применении полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов [143].

Воздействие ЛС может сопровождаться ацетилированием белков, что придает лекарствам свойства антигена. Продукты деградации ЛС после взаимодействия с белками и другими макромолекулярными химическими соединениями становятся антигенами.

Специалисты выделяют четыре основных типа гиперчувствительности, которые могут вызывать аллергические реакции на ЛС [94, 99].

1-й тип (реагиновый, лекарственная аллергия немедленного типа – это аллергические реакции, реализуемые с участием IgE, который фиксирован на мембранах тучных клеток и базофилах крови. При укусе насекомых или приеме некоторых ЛС происходит дегрануляция этих клеток с высвобождением медиаторов: гистамина, брадикинина, серотонина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии и т.д. Эти процессы лежат в основе анафилаксии, крапивницы и сосудистого отека при повторном введении бензилпенициллина, новокаина, сульфаниламидов и многих других ЛС, вызывающих аллергическую реакцию немедленного типа.

Гистаминовая модуляция разных иммунных и воспалительных реакций провоцирует вазодилатацию и выход из сосудов в окружающие ткани плазмы крови, которая содержит медиаторы активного воспаления (комплемент, С-реактивный белок), антитела и клетки-эффекторы воспаления (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты). Под воздействием медиаторов формируются немедленные реакции со стороны кожи и гладких мышц, что приводит к повреждению ткани, развитию воспаления. Возникновение ларингоспазма, бронхоспазма или гипотензии для пациентов может представлять смертельную опасность [147].

2-й тип (цитотоксический, аутоиммунная реакция на ЛС) аллергических реакций относят к комплементзависимым ответам, опосредуемым TgG или IgM. Антигенные комплексы, возникшие вследствие действия комбинации ЛС (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды и др.) с белками форменных элементов крови, стимулируют синтез антител с последующим развитием цитотоксической иммунной реакции.

3-й тип (иммунокомплексный, сывороточная болезнь и васкулиты) опосредуется иммунными комплексами, содержащими IgG, IgM. Такие иммуноглобулины обнаруживаются в базальных мембранах сосудов и окружающих тканей. Аллергические реакции 3-го типа являются мультисистемным комплемент-зависимым васкулитом. Образование комплекса с участием IgG и IgM способно привести к высвобождению

гистамина, активации кининовой системы, действию вазоактивных аминов и агрегации тромбоцитов с образованием микротромбов [99].

Лекарственные средства могут спровоцировать развитие васкулитов иммунного характера. Гиперчувствительные ангииты зарегистрированы при лечении сульфаниламидными препаратами, пенициллинами, изониазидом. Аллергические реакции, в зависимости от локализации, ведут к формированию дерматитов, нефритов, альвеолитов. Выраженная активация системы комплемента – провоцирующий фактор развития анафилактического шока. При наличии гиперчувствительности к препарату вторично может возникать полиморфная эритема, представляющая собой кожный васкулит.

С применением антибактериальных средств связывают формирование синдрома Стивенса – Джонсона (полиморфная злокачественная экссудативная эритема) и острого слизисто-кожно-глазного синдрома Фукса – наиболее тяжелых вариантов этого типа гиперчувствительности [147],

4-й тип аллергических реакций (гиперчувствительность замедленного типа) - обеспечивается вовлечением клеточного звена иммунного ответа и проявляется через 24 – 48 ч развитием аллергического контактного дерматита при очередном местном применении ЛС. Основными медиаторами 4-го типа аллергических реакций являются лимфокины, макромолекулярные вещества полипептидной, белковой или гликопротеидной природы, образующиеся при взаимодействии сенсибилизированных Т-лимфоцитов с аллергеном. Этот тип аллергической реакции лежит в основе синдрома Лайелла [2, 3].

Нередко различные типы гиперчувствительности на АБП могут присутствовать одновременно. По тяжести течения аллергические реакции делят на умеренные и тяжелые (опасные для жизни), а по быстроте возникновения – на немедленные, быстрые (подострые) и отсроченные.

К тяжелым аллергическим реакциям относят анафилактический шок, ангионевротический отек (отек Квинке), бронхоспазм, гемолиз, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла.

Умеренные протекают в виде острой крапивницы [8].

Немедленные реакции возникают остро, иногда мгновенно или в течение 30-60 мин после введения ЛС в организм [91].

Аллергические реакции, которые развиваются в течение 48 часов, относятся к быстрые (подострым) и проявляются тяжелой разноплановой симптоматикой (ангионевротический отек, бронхоспазм, синдром Лайелла), повреждениями слизистых оболочек и кожных покровов (крапивница, дерматит, кожный зуд, эритемы, эксфолиативный дерматит, конъюнктивит), коллагенозами (периартериит, системная красная волчанка, артралгии), ринитом, лихорадкой и другими симптомами.

Клиническая характеристика отсроченных аллергических реакций (наблюдаются спустя 2 суток и более) связана с умеренными симптомами: крапивницей, полиморфной сыпью, эритемой, артритом, поражением крови (гемолитической анемией, эозинофилией, тромбоцитопенией, лейкопенией, агранулоцитозом), ринитом, интерстициальным нефритом [94].

Выраженность и скорость сенсибилизации отчасти зависят от путей введения лекарств: местная аппликация и ингаляция наиболее часто и быстро вызывают сенсибилизацию; внутривенное введение сенсибилизирует меньше, чем внутримышечное и подкожное [35]. К факторам предрасполагающего типа относят: атопические заболевания – астма, сенная лихорадка, аллергодерматозы. Бронхиальная астма у пациентов, как правило, имеет фоном аллергические реакции. У больных зрелого возраста, особенно у пожилых, аллергию выявляют чаще, чем у детей. Аллергические поражения кожи более характерны для женщин. Предполагают, что дефицит Т-супрессоров увеличивает шансы развития IgE-зависимых реакций на ЛС [25].

Из всех перечисленных аллергических реакций чаще встречаются крапивница и отек Квинке. Лекарственная сыпь варьирует от высыпаний, слабо проявляющихся, до эпидермального некроза (от локального до генерализованного). Из АБП кожно-аллергические реакции вызывают ампициллин, карбенициллин, гентамицин, цефалоспорины и др. [30, 94, 99].

В.И. Пыцкий и соавт. (1991) по данным станции скорой помощи Москвы из 1 266 вызовов по поводу острых аллергических реакций на ЛС отметили в 26 % случаев реакции на антибиотики, в 22,8 % – на сыворотки и вакцины, в 10,1 % – на анальгетики, сульфаниламиды и салицилаты, в 6 % – на витамины, в 3 % – на гормоны, в 2,1 % – на седативные препараты, в 1,3 % – на местные анестетики. Из антибиотиков первое место (77,2 %) занимали препараты пенициллина.

По данным С.В. Яковлева (1996), аллергические реакции на АМП чаще наблюдаются при применении бензилпенициллина, линкозаминов, сульфаниламидов, ко-тримоксазола. Например, при приеме пенициллинов *peros* аллергические реакции наблюдаются у 0,1 % больных, при наружном применении в 5–20 % случаев, при внутримышечном введении – в 8 %, а при применении депо пенициллина – в 1-2 % [147].

В.Г. Кукес представил варианты лекарственных кожно-аллергических реакций [55, 56], вызванных различными ЛС (таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Типы кожных аллергических осложнений при лечении антибактериальными препаратами

Кожно-аллергическая реакция	ЛС, вызывающие НПР
Крапивница	Пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины
Пятнисто-папулезные высыпания	Сульфаниламиды
Кожно-слизистые высыпания	Пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины, макролиды

Токсический эпидермальиый некролиз (характеризуется обширными участками легко отслаивающегося эпидермиса)	Сульфаниламиды, пенициллины

Проявления лекарственной токсичности могут быть обусловлены:

состоянием организма (возраст, пол, вредные привычки, патология, особенно сочетанная), особенностями реагирования (генетически обусловленные реакции и др.);

взаимодействием ЛС при их сочетанном применении, взаимодействием с пищей;

внешними факторами (экология, особенности питания, ятрогения и т.д.).

1.5. Классификация осложнений фармакотерапии

Осложнения фармакотерапии (ОФТ) классифицируют по тяжести, особенностям течения (острая или хроническая форма), локализации и причинам возникновения, патогенетическому принципу и т.д.). Лекарственные средства метаболизируются в организме человека и вызывают ОФТ. Ниже представлена классификация академика РАМН В.Г Кукеса и А.Б. Зборовского [33, 41, 140]. Лекарственные средства метаболизируются в организме человека и вызывают (ОФТ):

1. Побочные (нежелательные) эффекты, связанные с механизмом действия, особенностями фармакокинетики, особенностями фармакодинамики, физико-химическими свойствами ЛС, индивидуальной чувствительностью, взаимодействием с другими ЛС, пищей.

2. Токсические эффекты (обратимые и необратимые), обусловленные:

a) абсолютной передозировкой: введением высокой дозы, кумуляцией;

b) относительной передозировкой: замедлением биотрансформации ЛС (метаболизма, инактивации), замедлением элиминации,

отдаленными токсикологическими эффектами (тератогенность, канцерогенность).

3. Аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов.

4. Лекарственная устойчивость (толерантность к АБП).

5. Суперинфекции и дисбактериозы.

6. Пристрастие, лекарственная зависимость (психическая, физическая, вегетативная – наркомания, токсикомания).

7. Синдром отмены (наблюдается после отмены длительного применения некоторых ЛС).

8. Тератогенное, мутагенное, канцерогенное действие.

9. Идиосинкразия (реакции, связанные с различными ферментопатиями

10. Парадоксальные эффекты ЛС.

По характеру возникновения нежелательные побочные реакции могут быть прямыми и опосредованными, *по локализации* – местными (на месте введения) и системными (резорбтивное действие на различные органы и системы, кроме основного).

По частоте встречаемости нежелательные побочные реакции (согласно классификации FDA) подразделяют на:

частые – более одного случая на 100 человек, принимающих определенные лекарственные средства;

нечастые – менее одного случая на 100 человек;

редкие – менее одного случая на 1 000 человек.

По тяжести клинического течения ОФТ могут быть [33, 56]:

легкими, когда отсутствует необходимость в отмене препарата или в специальном лечении (побочные эффекты исчезают при снижении дозы ЛС или после прекращения лечения);

средней тяжести, когда необходимы отмена препарата и проведение симптоматической или специальной терапии;

тяжелыми, приводящими к инвалидизации или потере

трудоспособности, вызывающими уродства и аномалии, злокачественные перерождения, представляющими угрозу для жизни пациента (например, полная блокада атриовентрикулярной проводимости, тяжелые поражения печени, крови, анафилактический шок, синдром Лайелла и т.д.);

смертельными.

Некоторые учёные полагают, что тяжелые побочные эффекты легче предупредить, чем легкие, и легким осложнениям уделяется недостаточно внимания, но они также могут приводить к ухудшению качества жизни. Необходимо отметить, что несмотря на значительные достижения в экспериментальной и клинической фармакологии [84, 105, 108, 117, 118], число ОФТ существенно не уменьшилось.

В программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств представлена классификация НПР, согласно которой нежелательные лекарственные реакции условно подразделяются на четыре типа: ***A, B, C и D*** [7, 33, 122, 197].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА *A* (зависят от дозы):

второстепенные нежелательные лекарственные реакции,

вторичные нежелательные лекарственные реакции,

токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА *B* (не зависят от дозы, встречаются только у чувствительных людей):

неизвестного механизма,

лекарственная непереносимость,

идиосинкразия,

гиперчувствительность (иммунологическая),

псевдоаллергические реакции (неиммунологические).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА *C* (реакции, связанные с длительной терапией):

толерантность,

зависимость,

синдром отмены,

кумулятивные эффекты,

эффекты подавления выработки гормонов.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТИПА *D* – отсроченные (отдалённые) эффекты (нарушения репродуктивной функции, тератогенные и канцерогенные реакции), синдром отмены.

До 75 % всех побочных эффектов – это реакции типа *A* (дозозависимые), более 20 % – осложнения медикаментозного лечения типа *B* (дозонезависимые реакции), для которых тоже характерна наибольшая летальность; менее 5 % побочных эффектов – осложнения остальных типов [33, 56].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2014–2017 гг. в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре клинической фармакологии на базе Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС) Иркутской области, который был создан в 2009 г. и функционировал в составе центра контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области (ЦКК и СЛС).

Диссертационное исследование осуществлялось с учётом постановлений и распоряжений Правительства Российской Федерации, указов президента Российской Федерации [153], федеральных законов [33, 65, 86; 87; 88; 89; 90, 102, 158], нормативных документов Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [33, 45, 65, 80, 87,114, 143]. Кроме того, использовались распоряжения, рекомендации, поручения, приказы министерства здравоохранения Иркутской области, стандарты оказания медицинской помощи при лечении в стационарной и амбулаторной практике, теоретические и практические работы отечественных и зарубежных ученых, принципы системного и регионального подходов в изучении нормативной базы в сфере лекарственного обращения.

Объектом исследования явились карты-извещения о НПР на антибактериальные лекарственные средства.

Работа была разделена на несколько этапов: подготовительный, включающий выбор метода получения данных, этап сбора информации и аналитический этап.

На *подготовительном этапе* были проведены образовательные лекции и семинары для врачей, лекции, содержащие информацию о целях и методах

работы европейской системы фармаконадзора, о программе международного мониторинга лекарств ВОЗ, в которой участвует Россия с 1998 г., о результатах национальных мероприятий по фармаконадзору. Специалистам предлагалась анкета, ответы на вопросы которой обобщались и анализировались на последующих этапах исследования (750 анкет). Одной из главных задач обучения была мотивация врачей к участию в этой работе. Особо обращалось внимание коллег на то, что «Фармаконадзор» - это надзор за препаратом, а не за врачом, который применяет препарат, и не попытка вмешаться в процесс лечения или поставить под сомнение компетентность врача. Цель данного этапа – сделать сообщения о НПР частью повседневной клинической практики, выработать «культуру сообщений».

При выборе метода сбора информации автор диссертации придерживалась следующих критериев: метод должен быть простым в использовании, но объективным, то есть охватывать все группы больных, получающих медицинскую помощь в разных типах лечебных учреждений Иркутской области, и не иметь ограничений. Этим критериям удовлетворяет *метод спонтанных сообщений*. С учётом рекомендации ВОЗ по организации фармаконадзора [www.who-umc.org], было принято решение фиксировать все сообщения о подозреваемых НПР, включая уже известные, приведённые в аннотации. Метод спонтанных сообщений подразумевает заполнение карты-извещения установленного образца о подозреваемой нежелательной побочной реакции лекарственного средства [33, 65, 80].

На *этапе сбора информации* для организации эффективной работы системы спонтанных сообщений посредством компьютерной сети была обеспечена доступность сведений, приведенных в картах-извещениях о подозреваемой НПР для специалистов лечебных учреждений Иркутской области. В карте–извещении указывались данные [33, 65, 81]:

ФИО, должность, место работы, контактная информация о специалисте, направившем сообщение;

пол, возраст пациента, наличие (отсутствие) аллергических реакций в анамнезе и т.д.;

торговое, международное непатентованное название, производитель, режим дозирования и т.д. подозреваемого лекарственного средства;

торговое, международное непатентованное название, путь введения, продолжительность терапии других лекарственных средств, принимаемых пациентом, в том числе использованных самостоятельно;

клинические проявления побочной реакции даты начала и разрешения НПР, принятые меры и т.д.;

результаты лабораторных и других видов исследования, анамнестические сведения, сопутствующие заболевания и т.д.

В региональный центр извещения о НПР поступали по электронной почте, факсу или по почте России. В соответствии с письмом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012г. № 04И-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты» были определены сроки предоставления информации: при серьезной НПР – не позднее 1 рабочего дня, при НПР, не относящейся к разряду серьезных, – в течение 7 рабочих дней. Все сообщения о НПР проверялись и анализировались: специалисты центра, соблюдая конфиденциальность, связывались с лицом, заполнившим карту-извещение или уполномоченным по фармаконадзору медицинской организации, где была выявлена НПР.

Завершающий этап анализа информации состоял из: определения причинно-следственной связи (П-СС) между получаемым лекарством и нежелательной побочной реакцией и подведения итогов мониторинга безопасности при использовании антибактериальных препаратов.

Для этого применялись критерии ВОЗ и алгоритм Наранжо (1981), рекомендованные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, а именно онлайн-версия, представленная на сайте

федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1).

Информацию из карты-извещения о НПР заносили в электронную базу Росздравнадзора по web-интефейсу. Всего в базу данных были внесены сведения по 343 картам-извещениям НПР.

Информация о летальных исходах и других серьёзных и нежелательных побочных реакциях на лекарственные препараты (не отраженных в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства) направлялась в территориальное управление Росздравнадзора по Иркутской области с заключением клинического фармаколога и в ФЦ МБЛС в электронном виде по web-интефейсу не позднее 1 рабочего дня с момента ее поступления [33, 65].

Сведения о НПР, не относящихся к разряду серьезных и непредвиденных, направлялась в ФЦ МБЛС в электронном виде не позднее 10 рабочих дней.

В ситуациях, требующих уведомления официальных инстанций, в том числе территориального управления Росздравнадзора (например, при регистрации нескольких случаев НПР на ЛС одной производственной серии, предполагающих, что осложнения лекарственной терапии были связаны с несоответствием качества лекарственного препарата нормативным требованиям), подозреваемое лекарственное средство направлялось на экспертизу качества в Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств Иркутской области.

Для обеспечения валидности данных о группах ЛС использовалась анатомо-терапевтически-химическая (АТХ) классификация (ее первый уровень), рекомендованная ВОЗ (1981); для классификации поражений органов и систем – терминология, разработанная ВОЗ (WHO-ART) [33, 65].

В работе также применялась классификация ВОЗ (2012) по возрасту пациентов:

молодой: 18 – 44 года;

средний: 45 – 59 года;

пожилой: 60 – 74 лет;

старческий: 75 – 90 лет;

долголетие: старше 90 лет.

При анализе НПР главной информационной базой официально утвержденных инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ, использовался сайт государственного реестра лекарственных препаратов [http://grls.rosminzdrav.ru].

Результаты обработки спонтанных сообщений о НПР на лекарственные средства заносились в базу данных, выполненную с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Все сведения о серьезных, нежелательных реакциях и т.п. отправлялись в АИС Росздравнадзора, систематизировались в электронном виде, и на бумажных носителях. Региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств совместно с территориальным управлением Росздравнадзора по Иркутской области была разработана схема взаимодействия участников системы Фармаконадзора при выявлении НПР. Руководителем регионального центра ежемесячно в электронном формате представлялся в ФЦ МБЛС отчет о полученных сообщениях. Оригиналы карт-извещений, поступивших в РЦ МБЛС, и ежемесячных отчетов хранятся в архиве регионального центра.

За критерии и установления достоверной причинно-следственной связи *ЛС-НПР* принимали:

клинический случай (включая изменения лабораторных тестов), возникший в достоверной временной связи с назначением лекарства, который не может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или действием других ЛС и химических веществ;

клинически достоверный ответ на отмену и возобновление события при попытке назначить препарат повторно;

клинический случай, определенный фармакологически или феноменологически.

Причинно-следственная связь не подлежала оценке классификации, если:

сообщение о неблагоприятной реакции не может быть оценено из-за недостаточности информации или противоречивости данных; не может быть дополнено или верифицировано;

случай неблагоприятного эффекта может быть обусловлен уже известным фармакологическим или аллергическим действием одного из подозреваемых ЛС или химических соединений [33, 65].

В Иркутской области заполненное извещение необходимо и достаточно предоставлять факсом: тел./факс: (3952) 44-89-52, 44-14-26 или в электронном виде (предпочтительный вариант) по адресу rcmbls@mail.ru

Годовой отчет предоставляется в электронном виде (ADR@regmed.ru) и на бумажном носителе (Москва, 127051, Петровский бульвар, дом 8) в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора не позднее 31 января года, следующего за отчетным годом. Отчет утверждается руководителем регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области.

Если выявленная нежелательная реакция (или несколько случаев НР) на лекарственный препарат обусловлена несоответствием его качества нормативным требованиям, подозреваемое лекарственное средство сразу направлялось на экспертизу качества в ЦКК и СЛС.

В региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области проводился анализ сведений о фальсифицированных и изъятых из обращения лекарственных препаратах. Устанавливались отечественные и зарубежные организации-производители лекарственных средств, на продукцию которых поступает наибольшее количество рекламаций. По электронной почте регулярно осуществлялась рассылка информации об изъятых из обращения лекарственных препаратах

ответственным по вопросам контроля безопасности лекарств в лечебно-профилактических учреждениях Иркутской области [33, 65].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «Statistica 6.1» (Stat Soft) и Microsoft Excel (2007). Для нормально распределенных данных определяли среднее и доверительный интервал (95 %); сравнение групп осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах. Сравнение групп осуществляли методами Манна-Уитни и χ-квадрат. Различия между исследуемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [23, 39, 68, 109]. Для оценки факторов риска развития нежелательных побочных реакций использовали дискриминантный анализ.

.

ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ретроспективное исследование выполнялось методом спонтанных сообщений в течение 3 лет (с 2014 по 2017 гг.) на базе РЦ МБЛС Иркутской области. Анализировались карты-извещения НПР на антибактериальные препараты (n=343), поступившие из медицинских учреждений Иркутской области.

Для оценки причинно-следственной связи между лекарственной реакцией и фармакологическим препаратом использовалась шкала Наранжо (1981), позволяющая разделить лекарственно-ассоциированные состояния по степени достоверности происшедшего события на определенные, вероятные, возможные и сомнительные.

Лекарственные средства распределялись в группы, соответствующие классификации лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств 2001 года.

В результате установлено, что, в преобладающем большинстве случаев, нежелательные реакции вызывают препараты следующих групп: средства для профилактики и лечения инфекций, влияющие на сердечно-сосудистую систему, противоэпилептические, цитостатики, а также лекарства, в механизме действия которых отмечается метаболический компонент.

За годы работы РЦ МБЛС были отмечены разные периоды активности специалистов. Так, прирост количества сообщений об осложнениях фармакотерапии зафиксирован в 2013–2016 гг., ежегодное увеличение за этот период составило 80–90 % (рисунок 3.1-3.2). Это было обусловлено активной работой сотрудников кафедры клинической фармакологии ИГМАПО и специалистов РЦ МБЛС, которые занимались актуализацией проблемы мониторинга безопасности лекарственных средств.

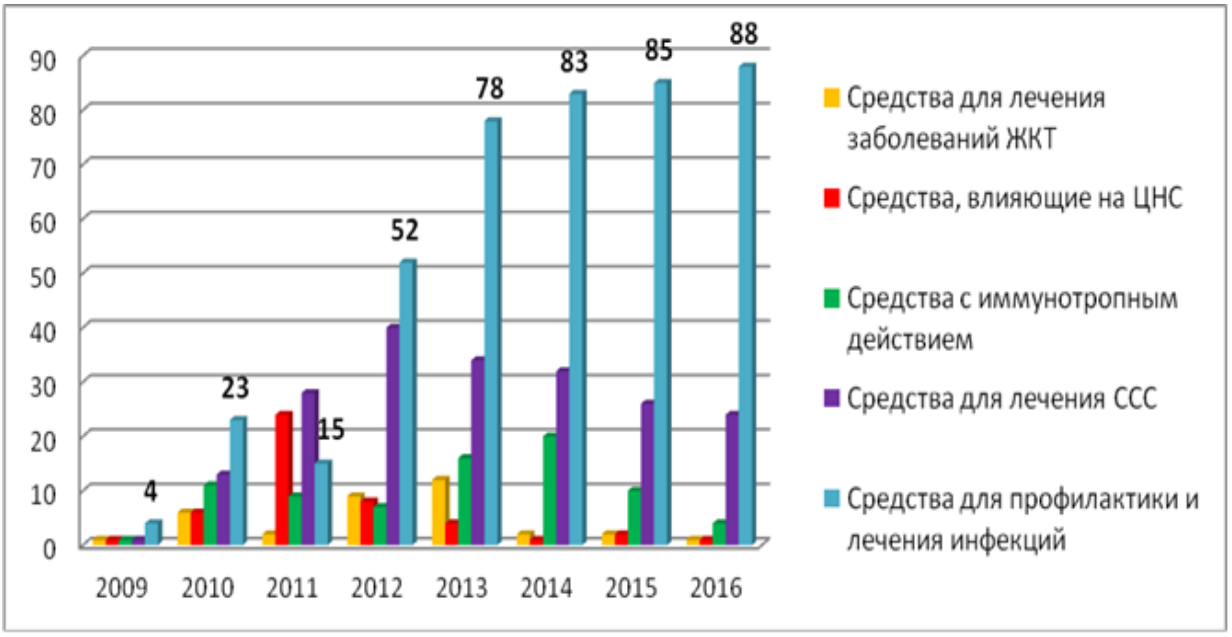

Рисунок 3.1 – Количество зарегистрированных нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты в 2009–2016 гг.

За период работы РЦ МБЛС Иркутской области (2009–2016 гг.) были зарегистрированы нежелательные побочные реакции на многие фармакологические группы лекарственных препаратов (рисунок 3.2).

Рисунок 3.2 – Структура фармакологических групп, которые явились причиной нежелательных побочных реакций в 2009–2016г.г.

Наиболее частой причиной развития НПР были средства для профилактики и лечения инфекции: за 2013–2016 гг. они в два раза чаще вызывали НПР по сравнению с другими классами лекарственных препаратов (Рисунок.3.3).

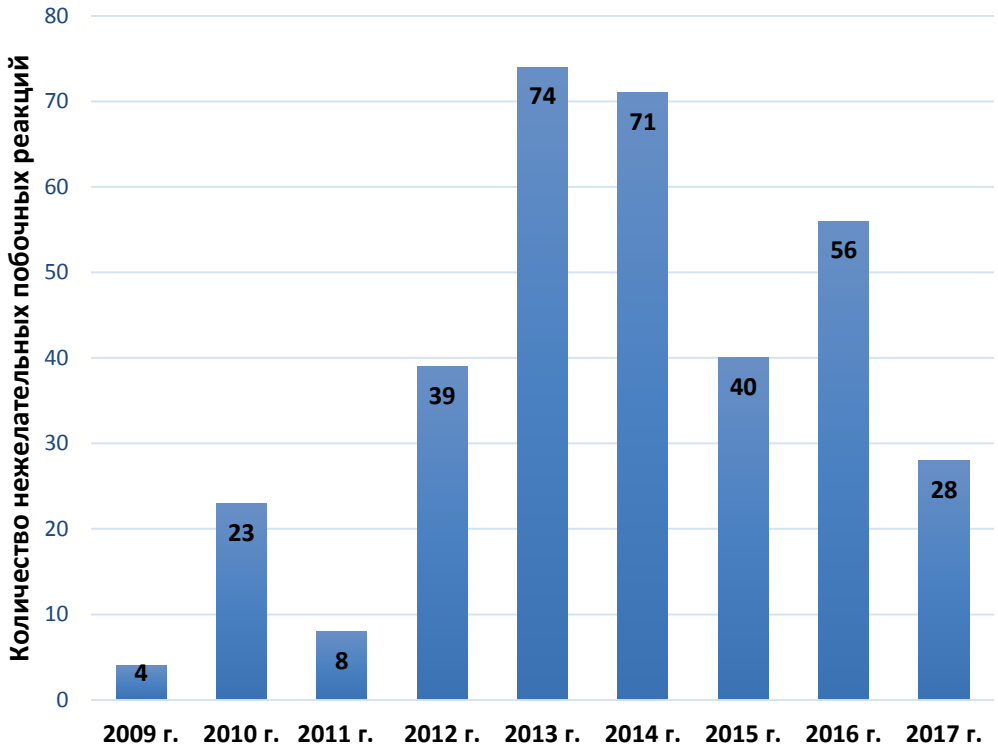

Рисунок 3.3 – Количество нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты в 2009–2017 гг.

В таблице 3.1 представлены «скомпрометированные» лекарственные средства из группы антибактериальных препаратов.

Из 343 сообщений о НПР 137 (39,94 %) были вызваны группой цефалоспоринов, 60 случаев нежелательных реакций – при лечении фторхинолонами (17,49 %); пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз явились причиной НР в 44 случаях (12,83 %); нитромидазолы – в 23 (6,71 %); пенициллины – в 24 случаях (7 %); карбапенемы – в 22 случаях (6,41 %); комбинированные препараты сульфаниламидов с ТМП и линкозамиды – в 3

случаях (0,87 %); гликопептиды – в 8 (2,33 %); аминогликозиды – в 5 случаях (1,46 %) (см. таблицу 3.1).

Таблица 3.1 – Частота регистрации нежелательных побочных реакций (n=343) на антибактериальные препараты

Группы антибактериальных препаратов	НПР	
	Количество	%
Аминогликозиды	5	1,46
Гликопептиды	8	2,33
Карбапенемы	22	6,41
Сульфаниламиды с ТМП	3	0,87
Линкозамиды	3	0,87
Макролиды	12	3,50
Нитроимидазолы	23	6,71
Пенициллины	24	7,00
Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	44	12,83
Тетрациклины	2	0,58
Фторхинолоны	60	17,49
Цефалоспорины	137	39,94

Нежелательные побочные реакции на лекарственные средства для лечения инфекций чаще всего возникали при использовании цефалоспоринов III поколения и β-лактамных антибиотиков (цефтриаксон – 27,11 %; амоксициллин / клавулановая кислота – 10,2 %; левофлоксацин – 9,62 % амоксициллин – 6,12 %; метронидазол – 6,12 % и т.д.).

Следует отметить, что 70,26 % НПР вызваны тремя группами АБП: цефалоспорины – 39,94 %, фторхинолоны – 17,49 % и пенициллины с ингибиторами беталактамаз – 12,83 %. Из группы цефалоспоринов 121 случай (88,3 %) НПР был вызван цефалоспоринами Ш поколения. При

назначении фторхинолонов Ш поколения также регистрировался высокий уровень побочных реакций – 39 случаев (65 % от числа всех НПР класса фторхинолонов) (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Количество нежелательных побочных реакций, зарегистрированных при использовании группы фторхинолонов различных поколений

Фторхинолоны	НПР	
	Количество	%
Фторхинолоны I	15	25
Фторхинолоны II	6	10
Фторхинолоны III	39	65

Эти результаты соответствуют данным, полученным в исследованиях межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ).

По информации вышеперечисленных организаций, нежелательные побоные реакции, присущие антибактериальным препаратам, привносят экологические нежелательные последствия (антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит, вызванные *Clostridium difficile*, при применении линкозамидов, фторхинолонов, цефтриаксона), «феномен» параллельного ущерба, индукцию антибиотикорезистентности (например, селекция БЛРС продуцентов на фоне цефалоспоринов III поколения, рост

частоты MRSA на фоне фторхинолонов, селекция полирезистентных штаммов *P.aeruginosa* при применении антисинегнойных карбапенемов).

Фторхинолоны наряду с цефалоспоринами становятся объектом внимания в связи с высокой частотой НПР. По имеющимся данным фактором риска селекции полирезистентной синегнойной палочки является широкое применение фторхинолонов. Уменьшение использования этой группы антибиотиков приводит к снижению выделения полирезистентной*P. Aeruginosa* и восстановлению ее чувствительности к другим антибиотикам [85, 126].

Цефалоспорины вызвали наибольшее число нежелательны побочных реакций – 137 случаев (таблица 3.3). В структуре всей группы цефалоспоринов наиболее «активными» стали цефалоспорины III поколения, на которые приходился 121 случай (88,3 % из всех осложнений на цефалоспорины), или 35,3 % от всех зарегистрированных НПР (n=343).

Таблица 3.3 – Количество нежелательных побочныхреакций, зарегистрированных при использовании группы цефалоспоринов различных поколений

Цефалоспорины	НПР	
	Количество	%
Цефалоспорины I	13	9,5
Цефалоспорины II	2	1,5
Цефалоспорины III	121	88,3
Цефалоспорины V	1	0,7

Цефалоспорины III поколения, являясь эффективными препаратами, не лишены отрицательных свойств [58]. Врачи при назначении антибактериальной терапии обязаны учитывать эффективность и

безопасность препарата и не должны исключать возможность проявления лекарственной токсичности.

На нежелательные побочные реакции цефтриаксона приходилось 93 случая осложнений 67,88 % от всего количества зафиксированных на группу в целом (137 случаев). С учетом его бактерицидного действия на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов объясняется широкий диапазон показаний к применению, но, вместе с тем, практика показывает, что не исключается и его неблагоприятное воздействие на организм человека. Высокая частота НПР при терапии цефтриаксоном (таблица 3.4) позволила сделать вывод о необходимости актуализации проблемы безопасной антибактериальной терапии больных, особенно находящихся на лечении в условиях стационара.

Таблица 3.4 – Количество НПР при применении цефалоспоринов (n=137)

Препарат	НПР	
	Количество	%
«Цефазолин»	13	9,49
«Цефуроксим»	2	1,46
«Цефотаксим»	14	10,22
«Цефтазидим»	2	1,46
«Цефтароминафосамил»	1	0,73
«Цефтриаксон»	93	67,88
«Цефоперазон/сульбактам»	12	8,76

Полученные автором диссертации данные по нежелательному воздействию цефалоспоринов на пациентовсовпадают с данными различных исследований в области фармаконадзора при лечении больных АМП [38, 58].

По данным исследовния 67,9 % осложнений приходится на цефалоспорины III поколения, что дает нам основание считать эту группу небезопасной.

По результатам анализа сообщений просматривается взаимосвязь между предшествующим использованием цефалоспоринов и развитием анибиотик-ассоциированной диареи.

В рекомендациях и практических руководствах для врачей МАКМАХ отмечено, что «тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (МАКМАХ, «Программа СКАТ», 2017) приводит к снижению частотывозникновения подобной диареи в два раза».

Отдельные проспективные и ретроспективные эпидемиологические исследования показывают, что нерациональное использование антибактериальных препаратов в стационаре достигает 40–70% (назначение не по показаниям или неадекватное применение), а внедрение программ по рациональному применению АБП в стационарах существенно улучшает эти показатели.

При анализе гендерных различий о НПР обращает на себя внимание тот факт, что женщин с нежелательными побочными реакциями на антибактериальные препараты было больше в 2 раза, чем мужчин (рисунок 3.4).

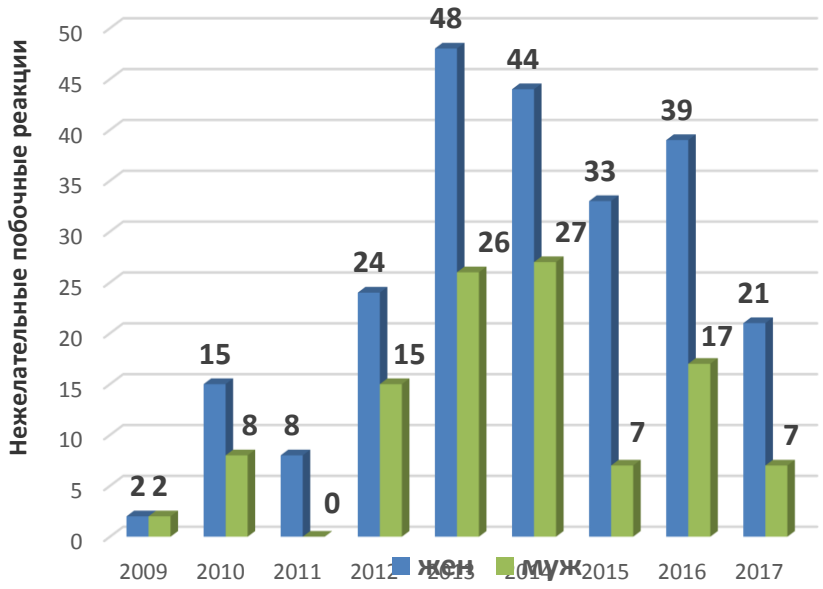

Рисунок 3.4 – Распределение нежелательных побочных реакций за период наблюдения с 2009 по 2017 гг. по гендерному признаку

Так, из 343 случаев НПР 234 (68,22 %) приходится на женский пол и 109 случаев НПР (31,78 %) – на мужской. Это соответствует данным литературы, в которых отмечено, что пол является одним из общих факторов риска развития нежелательных побочных реакций. Учёные, занимающиеся проблемой изучения возникновения нежелательных побочных реакций, отмечают закономерность возникновения нежелательных реакций у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин [52, 61].

Нежелательные побочные реакции регистрировались в различных медицинских организациях Иркутской области у больных, находящихся на лечении с различной патологией. Средний возраст пациентов (мужчин и женщин) был почти одинаковым; это свидетельствует об одинаковых патогенетических механизмах ответа организма на токсическое воздействие антибактериальных препаратов.

Из общего правила есть исключения. Так, анализ частоты НПР по возрастным группам выявил, что в группе до 5 лет на 7 % чаще у мальчиков наблюдается НПР. В группе 36-56 лет на 5 % чаще у мужчин. В группе 57-70 лет женщины 28,7 % подвержены на 10 % чаще нежелательным побочным реакциям, чем мужчины.

Следует отметить, что чаще всего нежелательные побочные реакции встречаются в возрастных группах от 36 до 70 лет (рисунок 3.5). Высокий уровень развития побочных реакций на лекарства у больных старших возрастных групп обусловлен как возрастными структурно-функциональными изменениями органов и систем, приводящими к нарушениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарств, так и фоновой полиморбидностью и вызванной ею полипрагмазией.

.

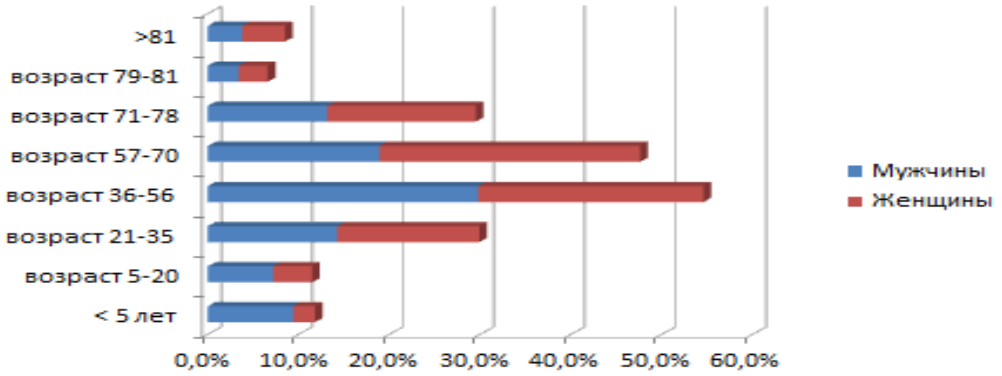

Рисунок 3.5 – Частота нежелательных побочных реакций (%) в разных возрастных группах

Наличие фоновых заболеваний, не связанных с назначением ЛС, подозреваемого в возникновении НПР (таблица3.5), зарегистрировано в 24,4 %. При этом не наблюдалось гендерных различий, за исключением хронической обструктивной болезни легких у мужчин.

Таблица 3.5 – Заболевания, при лечении которых зарегистрированы нежелательные побочные реакции на антибактериальные препараты (n=343)

Клинические показания	НПР	
	Количество	%
Антибактериальная терапия периоперационная	143	41,69
Пневмония	49	14,29
ЛОР заболевания	10	2,92
Бронхо-легочные	34	9,91
ОРВИ	28	8,16
Вен заболевания	10	2,92
Прочие	69	19,5

Более чем в половине проанализированных случаев (57,9 %) отмечено одно фоновое заболевание, два – три диагноза регистрировались в 39,5 % извещений, высокая коморбидность (пять и более заболеваний) – отмечена в 20,0 % извещений (рисунок 3.6).

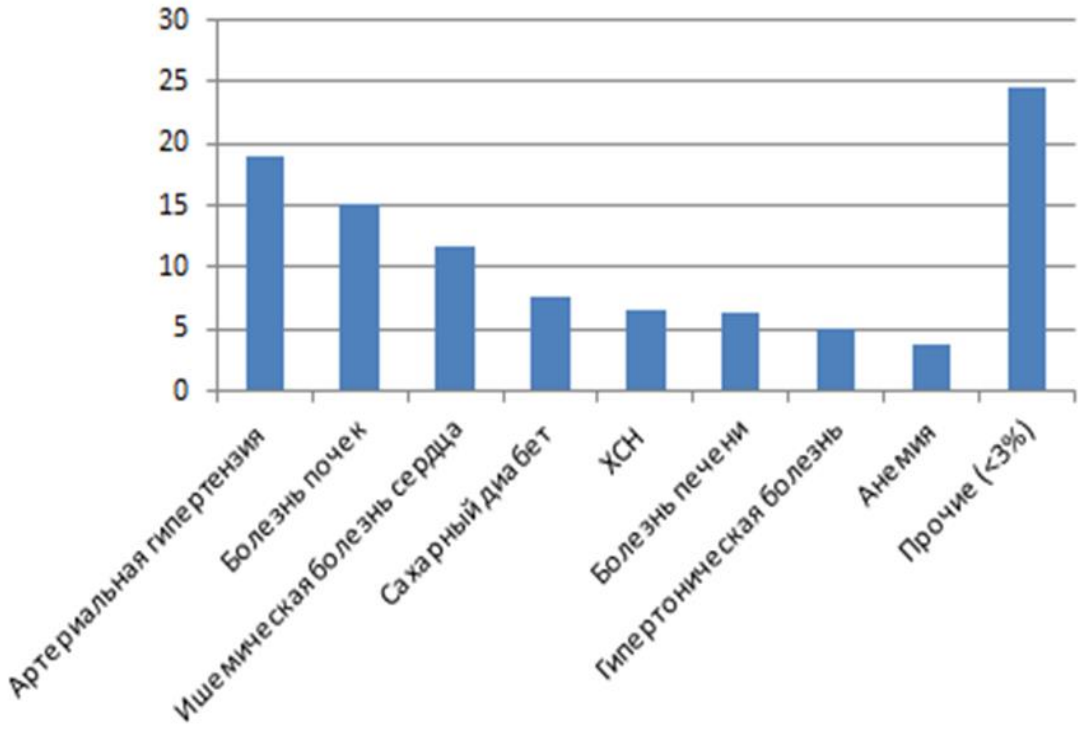

Рисунок 3.6 – Структура «фоновой» патологии при выявлении у больных нежелательных побочных реакций на АБП

«Фоновая» патология чаще выявлялась у женщин вследствие их большей чувствительности к назначаемым лекарствам. При выявлении у больных нежелательных побочных реакций на АБП отмечались: ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и ожирение [33, 65].

Анализ карт-извещений НПР показал ряд дефектов описания и регистрации фактов наличия того или иного состояния. Так, если вычислять

индекс массы тела по антропометрическим данным (рост, вес), приводимых в извещениях, то реальный показатель будет выше 20 %. В сопутствующую патологию этот диагноз был вынесен только в 5 % случаев. Скорость клубочковой фильтрации и уровень трансаминаз не всегда был зарегистрирован. Поэтому оценить реальное состояние функционирования органов метаболизма и экскреции лекарств было невозможно [33].

Аллергия на лекарства была отмечена в 20,6 % извещениях, причём у женщин чаще (22,5 %), чем у мужчин (16,6 %); гендерные различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). У 88,7 % больных данной подгруппы отмечена лекарственная аллергия на один препарат.

В процессе изучения возникновения НПР было обнаружено превышение у 25,3 % женщин и у 16,5 % мужчин продолжительности курса, рекомендованного в инструкции по использованию лекарств, что являлось значимым признаком.

Особо оценивались случаи (6 извещений) отсутствия терапевтического эффекта на назначенный препарат. Иногда возникали проблемы с интерпретацией данных поскольку в диагностическом арсенале нет методов количественного анализа, позволяющих производить констатацию результата по четким критериям.

Большой процент вероятных и сомнительных событий по степени достоверности определённых методом Наранжо для определения П-СС, даёт основание для проведения квалифицированной дифференциальной диагностики (рисунок 3.7).

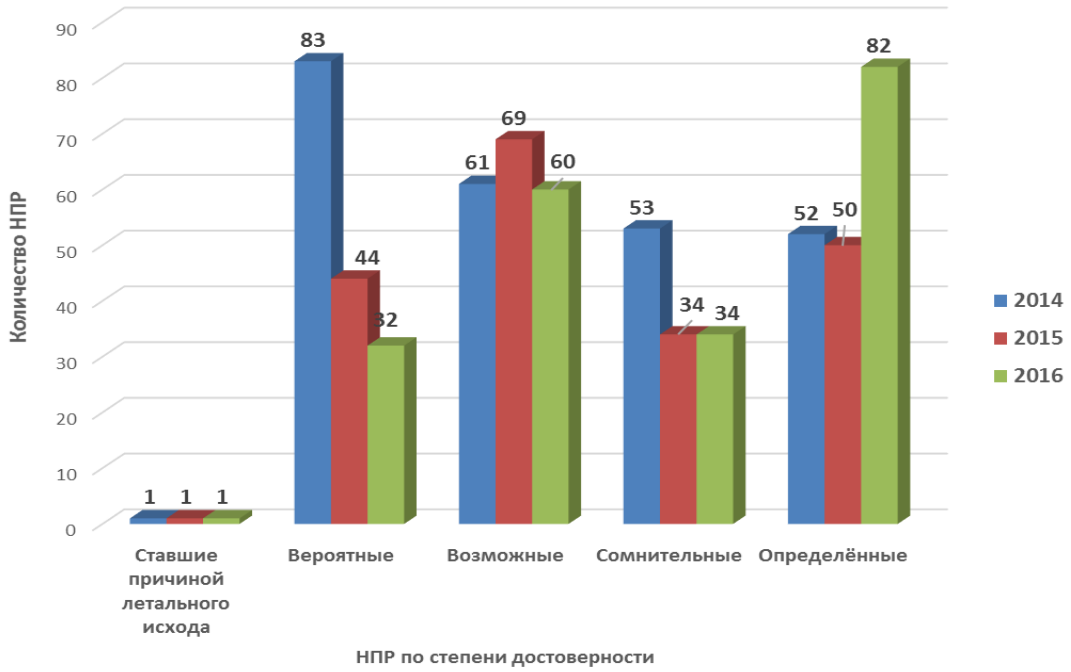

Рисунок 3.7 – Распределение нежелательных побочных реакций по критериям причинно-следственной связи (за 2014 – 2016 гг.).

Пациенты находились на госпитализации с диагнозами: тонзиллит, лимфаденит, острый бронхит, ОРВИ, ХОБЛ в стадии обострение, пневмония, острый и хронический пиелонефрит, цистит, сепсис. Детализация структуры показаний к антимикробной терапии представлена на рисунке 3.8.

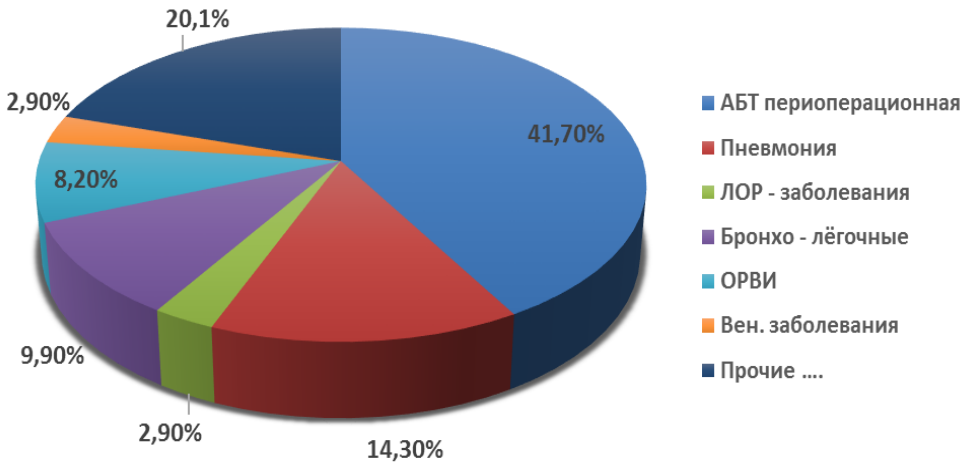

Рисунок 3.8 – Структура диагнозов, при которых назначались АБП

Особое место для показаний к применению АБТ занимает периоперационная подготовка больных для оперативного вмешательства при операции на легких, кишечнике, мочевом пузыре, шейке матки. Эта группа больных подвержена наиболее частому возникновению НПР. Нежелательные побочны реакции при периоперационной АБТ составили 41,69 % (или 143 случая из 343) НПР за весь анализируемый период. Следовательно, пациенты с периоперационной подготовкой (АБТ) – особая группа, которая требует от лечащего врача настороженности в выборе антибактериальной терапии и необходимости учитывать пользу и риск от применения АБТ. Это обусловлено длительностью, тяжестью течения заболевания и ослабленным организмом больного из-за основного заболевания.

Разработанная в нашей стране «Программа СКАТ» (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи под руководством межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии позволяет понять всю значимость мероприятий, направленных на эффективное и безопасное использование антибактериальных препаратов при лечении пациентов в условиях стационара и в периоперационном периоде.

Множественная «фоновая» патология в 2,5 раза чаще выявлялась у женщин, что отражало общую тенденцию их большей чувствительности к неблагоприятному действию лекарств. Среди пациентов четыре и более диагноза имелись у 65,5 %. Отмечались следующие фоновые заболевания (состояния): гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушения функции печени, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и ожирение.

При анализе карт НПР был выявлен ряд дефектов констатации фактов наличия того или иного состояния. Так, если вычислять индекс массы тела по антропометрическим данным (рост, вес), приводимых в извещениях, то реальный показатель будет выше 2 0 %. В то время как в сопутствующую

патологию этот диагноз вынесен только в 5% случаев. Не всегда регистрировались также скорость клубочковой фильтрации и уровень трансаминаз. Поэтому о реальном состоянии функционировании органов метаболизма и экскреции лекарств судить было сложно.

Антибактериальные препараты широко используются в различных областях медицины и составляют до 70 % от объема назначений лекарств в стационаре. Однако следует помнить: антибиотики являются жизненно важными, но небезопасными средствами; способны вызывать тяжелые побочные эффекты, потому их применение необходимо строго контролировать.

.

ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Для проведения анализа клинических типов проявления нежелательных реакций на антибактериальные препараты было изучено 199 карт-извещений на НПР. Специалисты РЦМБЛС проводили интерпретацию данных по НПР в определённой последовательности:

1. Нежелательные побочные реакции не связаны с приёмом лекарственных средств ни по клинической картине, ни по времени развития.
2. Нежелательные побочные реакции потенциально связаны с приёмом лекарственных средств и нуждаются в дифференциальной диагностике между соматическими заболеваниями и лекарственно-ассоциировнными поражениями.
3. Исключение заболеваний, обострение которых клинически проявляется симптоматикой лекарственных осложнений.

В научной литературе приводятся разные классификации осложнений фармакотерапии. Автором диссертации были использованы фактологические данные, внесенные специалистами при заполнении карт-извещений на НПР. Поскольку они не имели унифицированного характера, рубрификация клинических признаков была представлена симптоматической характеристикой, рекомендованной В.Г. Кукесом, К.А. Загородниковой и Л.С. Страчунским [55, 107, 143]. На основании полученных результатов клинические проявления классифицировались в соответствии с характеристиками, приведенными в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Структура нежелательных побочных реакций, по характеру клинической симптоматики, на антибактериальные препараты (n = 199)

Симптом	НПР	
	Кол-во	%
Анафилактический шок	6	3,0
Желудочно-кишечные нарушения	51	25,6
Псевдомембранозный колит	31	15,6
Температура	6	3,0
Кожные проявления	71	35,7
СПОН	1	0,5
Изменения крови	5	2,5
Местные реакции	2	1,0
Неэффективность	4	2,0
Нарушение зрения	1	0,5
Вегетативные реакции	14	7,0
Потеря слуха	1	0,5
Потеря сознания	1	0,5
Сывороточноподобный синдром	1	0,5
Повреждение слизистых покровов	1	0,5
Удушье	1	0,5

При детализации данных установлено, что у некоторых больных наблюдалось несколько типов клинических проявлений нежелательных побочных реакции.

Результаты распределения НПР на противомикробные препараты по возрастным категориям пациентов приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результат распределения нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты по возрастным категориям (n=343)

.

Препараты	НПР		Возрст, лет					
			0-18 (n=16)		18-65 (n=226)		65-88 (n=101)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Аминогликозиды	5	1,46	1	6	1	0,44	3	3,0
Гликопептиды	8	2,33	2	13	6	2,65	-	-
Карбапенемы	22	6,41	1	6	13	5,75	8	7,9
Комомбинированные препараты сульфанил + триметоприл	3	0,87	-	-	3	1,33	-	-
Линкозамид	3	0,87	-	-	3	1,33	-	-
Макролиды	12	3,50	1	6	10	4,42	1	1,0
Нитромидазолы	23	6,71	-	-	16	7,08	7	6,9
Пенициллины	24	7,00	2	13	19	8,41	3	3,0
Пенициллины с ингиб. бета-лактамаз)	44	12,83	1	6	31	13,72	12	11,9
Тетрациклины	2	0,58	-	-	2	0,88	-	-
Фторхинолоны I	15	4,37	-	-	8	3,54	7	6,9
Фторхинолоны II	6	1,75	-	-	6	2,65	-	-
Фторхинолоны III	39	11,37	-	-	28	12,39	11	10,9
Цефалоспорины I	13	3,79	3	19	1	0,44	9	8,9
Цефалоспорины II	2	0,58	1	6	1	0,44	-	-
Цефалоспорины III	121	35,28	4	25	78	34,51	39	38,6
Цефалоспорины V	1	0,29	-	-	-	-	1	1,0

К клиническим проявлениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были отнесены: тошнота; рвота; диарея; абстипационный синдром; наличие примесей в каловых массах; желудочно-кишечное кровотечение; абдоминальные боли; повышение активности трансаминаз, амилазы; дискомфорт в эпигастральной области; метеоризм; горечь во рту; изжога; отрыжка; стоматит [33].

Кожными реакциями считались: высыпания по типу токсикодермии; кожный зуд; пятнисто-папулезные элементы; эритема; инфильтраты; крапивница; отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона.

Вегетативные реакции протекали в виде таких симптомов, как потливость; слабость; головокружение; сухость во рту; сонливость; сухость кожных покровов и слизистых оболочек; гиперемия и синюшность/бледность кожных покровов; чувство нехватки воздуха.

Неврологические нарушения происходили по типу судорог, комы, менингизма, головной боли, неустойчивости походки, энцефалопатии, тетрапареза, тремора, потери сознания.

Такие симптомы, как отек лица, верхних конечностей, шеи, гортани, языка, губ позволяли выставить диагноз анафилактического отека.

Изменение уровня артериального давления, тахикардия, брадикардия, боли в области сердца, боли по ходу сосудов, отеки нижних конечностей, отек легких, острая сердечно-сосудистая недостаточность, флебит были отнесены к реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Были отмечены также следующие симптомы: бронхоспазм, сухой приступообразный кашель, одышка, ларингоспазм, першение в горле, свистящее, стридорозное дыхание, удушье, геморрагические явления, тромбоцитопения, анемия, тромбоз экстракорпорального контура, артралгии, боли в костях, миалгии, затруднение мочеиспускания, лейкоцитурия, снижение потенции, острая нефротоксичность, боли в поясничной области, отек и зуд век, гиперемия глаз, слезотечение, ксерофтальмия, снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, боль и жжение в глазах, ощущение инородного тела в глазах, светобоязнь, серозное отделяемое из глаз, гриппоподобный синдром, гипертермия. Отдельно были рассмотрены случаи неэффективности терапии.

У больных с кожными реакциями отмечалась высокая степень достоверности причинно–следственной связи по шкале Наранжо (1981г.) (определенные – 30,0 %, вероятные – 36,5 %). В 50 % случаев исследований при

определении потенциальной связи клинической симптоматики с приемом лекарственных препаратов был необходим дифференциальный диагноз с дерматологическими болезнями. Кожные реакции были представлены острой крапивницей, отеком Квинке, токсикотермией, пятнисто-папулезными изменениями; наблюдались случаи синдрома Стивена-Джонсона, синдромом Лайела. К хроническим кожным заболеваниям, обострение которых было связано с приемом лекарственных препаратов (6 наблюдений), относились: атопический дерматит, псориаз, кандидоз кожи.

Неблагоприятные проявления токсичности лекарств со стороны кожи чаще всего развивались при терапии антибиотиками групп пенициллинов, цефалоспоринов, фторхинолонов.

Проявления желудочно-кишечных нарушений были отмечены у пациентов разных возрастных групп, однако чаще всего у людей пожилого возраста. Известно, что с возрастом уменьшается базальная и пиковая продукция желудочного сока, отмечается замедление эвакуаторной способности желудка и ослабление моторики кишечника. Наиболее значительные изменения при старении происходят в двигательной функции кишечника. Развивается атрофия кишечной мускулатуры, ухудшается кровоснабжение кишечника. У лиц пожилого и старческого возраста постепенно снижается переваривающая и всасывающая способность слизистой кишечника [33]. Кроме того, в пожилом возрасте развиваются дисбиотические изменения в кишечнике, которые усугубляются при лечении антибактериальными препаратами.

При детализации данных по картам-извещениям НПР, полученным в Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, выявлено, что назначение бета-лактамных антибиотиков является провоцирующим фактором развития симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта (36,7 %).

В течение ряда лет, причина псевдомембранозного колита (ПМК) оставалась предположительной; более того, часто использовался термин

«стафилококковый энтероколит» (многие исследователи полагали, что болезнь вызвана стафилококком).

В 1970-х годах в нескольких клинических наблюдениях при клиндамицин - ассоциированном псевдомембранозном колите были установлены причина и патогенез этого заболевания и демонстрация мощного цитопатического последствия токсина *Clostridium difficile* на моделях *invivo* [10, 70, 171, 175].

Сегодня антибиотико-ассоциированную диарею (ААД) относят к доброкачественным диареям, возникающим после использования антибактериальных препаратов; ААД является одной из ведущих причин внутрибольничных вспышек диареи и колита**.**

Для антибиотик-ассоциированной диареи (по определению ВОЗ), характерно учащение стула (более 3 раз в сутки), возникшее на фоне антибиотикотерапии или в течение 2 месяцев после ее окончания, сопровождающееся увеличением объема, изменением консистенции, появлением патологических примесей в виде слизи, зелени и крови.

По данным различных авторов ААД развивается у 5–39 % лиц, получающих антибиотики [5, 59, 188, 192]. Диарея возникает приблизительно от 5 до 10 % у пациентов, которые принимали ампициллин, от 10 до 25 % – после применения амоксициллина с клавуланатом, от 15 до 20 % – у больных, получающихцефиксим, и от 2 до 5 % у пациентов, которые принимали цефалоспорины, фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин, эритромицин, тетрациклин. Способ введения антибиотика не имеет большого значения. При приеме внутрь, помимо эрадикации микроорганизмов, происходит воздействие антибиотика на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотики воздействуют на биоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишок. Симптомы ААД у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30 % – в пределах 7–10 дней после его прекращения [10, 141, 194, 199].

Антибиотик ассоциированная диарея может протекать в виде нескольких форм, различающихся по клиническим проявлениям, тяжести течения, подходам к терапии и прогнозу:

Антибиотик-ассоциированный колит (ААК): характеризуется наличием диареи с увеличением частоты стула до 3 и более раз в день, болей в животе по типу кишечных колик, лихорадки, симптомов общей интоксикации и лейкоцитозом.

Псевдомембранозный колит (ПМК): перечисленные выше симптомы более выражены. Пациентов беспокоят сильные схваткообразные боли в животе; частота стула достигает 15–30 раз в сутки, нарастают лейкоцитоз (свыше 15×109/л) и лихорадка (до 40°С). Вследствие экссудации белка через пораженную слизистую оболочку развивается гипоальбуминемия, возникают отеки и дегидратация. Микроскопия кала обнаруживает большое количество лейкоцитов. Эндоскопическое исследование выявляет в толстой кишке желтоватые бляшки диаметром до 15 мм, выступающие в просвет кишки и состоящие из слизи, фибрина и клеточных остатков. При прогрессировании заболевания возможно развитие осложнений в виде перфорации толстой кишки, токсического мегаколона, инфекционно-токсического шока и гипокалиемии (составляет 10–35 %).

Сегментарный геморрагический колит: клинически не отличается от ААК или псевдомембранозного колита. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки геморрагического колита.

Собственно, антибиотик-ассоциированная диарея: боли, интоксикация и дегидратация почти отсутствуют. Как правило, все симптоомы исчезают в течение нескольких дней после отмены антибиотика.

«Mildillness» (умеренное недомогание): комплекс любых симптомов диареи, которые не укладываются в классическое определение антибиотико-ассоциированной диареи (это наиболее легкий и распространенный вариант ее течения).

Статистическое описание возрастных категорий дало следующие характеристики:

1. Младшая группа – 16 человек (младше 18 лет). Среднее = 5,16 (95 %-й ДИ* 1,96–8,36; медиана = 2 (IQR 0,5–8,25).

2. Средний возраст – 226 человек (старше или равно 18, но младше 65). Среднее = 46,6 (95 %-й ДИ 44,8–48,4); медиана = 51,5 (IQR 35–58).

3. Старшая возрастная группа – 101 чел. (старше или равно 65). Среднее = 71,8 (95 %-й ДИ 70,76–73), медиана = 71 (IQR 67–75).

При изучении карт НПР было выявлено, что в 80 % случаев у больных регистрировалось изменение биохимических показателей крови (признаки гиповолемии, гемоконцентрации, гипокалиемии).

В группу сравнения входили больные с аналогичными характеристиками по клиническому статусу пациентам контрольной группы с выздоровлением без осложнений со стороны фармакотерапии (таблица 4.3).

Особого внимания заслуживали случаи нарушения сердечного ритма [6], что требовало проведения корректирующей терапии. Реакции на применение цефтриаксона выделены в отдельную подгруппу, так как онисоставляли 60 % от всего количества ЖКТ–проявлений. Факторы риска ЖКТ- осложнений при использовании цефалоспоринов приведены в таблице 4.3.

* ДИ – доверительный интервал; IQR – интерквартильный размах

Таблица 4.3 – Факторы риска возникновения псевдомембранозного колита при назначении цефалоспоринов

Фактор риска	НПР (n=30)		Группа сравнения (n=16)		p
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Старшая возрастная группа (свыше 60 лет)	27	90,0	8	50,0	p<0.01
Наличие предшествующего курса АБТ	15	50,0	6	37,5	p<0.05
Отягощенный лекарственный анамнез	14	46.6	12	75,0	p<0.05
Несоблюдение требований инструкции	19	63.3	7	43.7	p<0.05
Хирургическое вмешательство	26	86,6	7	43.7	p<0.05
Несоблюдение возрастных/индивидуальных дозировок	21	70.0	12	75,0	p>0.05

Анализ данных, полученных автором диссертации, свидетельствует о том, что в структуре нежелательных реакций среди разных возрастных групп преобладают аллергические реакции.

По данным литературы аллергические реакции составляют от 20 до 70 % всех побочных эффектов [8, 33, 40, 214]. Но при детальном анализе выявлены различия клинических проявлений лекарственных аллергий в пожилом возрасте и у детей. Так, у пожилых пациентов в 2 раза чаще, чем у детей, наблюдался ангионевротический отек (в 9,7 % случаев). В детском возрасте одним из частых появлений аллергии была крапивница – 9,4 % от всех случаев НР.

Гетерогенность клинических проявлений в различных возрастных группах представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Клинические проявления НПР в различных возрастных группах (n = 199)

Клинические проявления	НПР (n=199)		Возраст, лет					
			0-18 (n=5)		18-65 (n=128)		65-88 (n=66)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Анафилактический шок	6	3,0	1	20	5	3,9	-	-
ЖКТ проявления	51	25,6	-	-	33	25,8	18	27,3
Псевдомембранозный колит	31	15,6	-	-	9	7,0	22	33,3
Температура	6	3,0	-	-	6	4,7	-	-
Кожные проявления	72	36,2	1	20	52	40,6	19	28,8
СПОН	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-
Лейкоцитоз+изм. крови	5	2,5	1	20	2	1,6	2	3,0
Местные реакции	2	1,0	-	-	2	1,6	-	-
Неэффективность	5	2,5	2	40	3	2,3	-	-
Нарушение зрения	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-
Вегетативные реакции	14	7,0	-	-	10	7,8	4	6,1
Потеря слуха	1	0,5	-	-	-	-	1	1,5
Потеря сознания	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-
Сывороточноподобный синдром	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-
Повреждение слизистых покровов	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-
Удушье	1	0,5	-	-	1	0,8	-	-

В силу особенностей организма, предопределяющих разницу в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, существуют

различия в реакции пожилых лиц и детей на одни и те же препараты [33, 113, 134, 145, 156, 204].

Так, у детей применение антибактериальных препаратов чаще всего вызывало кожные аллергические реакции, тогда как у пожилых антибиотикотерапия, как правило, являлась причиной побочных эффектов со стороны ЖКТ, а в 5,6 % приводила к развитию такого тяжелого осложнения, как псевдомембранозный колит.

Таблица 4.5 –Исход нежелательных побочных реакций (n=199) у больных различных возрастных групп

Клинический исход	НПР		Возраст, лет					
			0-18 (n=5)		18-65 (n=165)		65-88 (n=66)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Выздоровление без последствий или улучшение	111	55,8	3	60,0	77	60,2	31	47,0
Госпитализация или ее продление, осложнения, угроза жизни, продолжение лечения	74	37,2	1	20,0	44	34,4	29	43,9
Состояние без изменений	3	1,5	-	0,0	1	0,8	2	3,0
Смерть	2	1,0	1	20,0	1	0,8	-	0,0
Не известно	9	4,5	-	0,0	5	3,9	4	6,1

По данным ВОЗ, до 75 % назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует увеличению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени пребывания в стационаре [69, 111, 142]. Это становится причиной назначения других лекарственных средств для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов. Всё

вышеперечисленное во многом определяет варианты клинических исходов НПР в зависимости от возраста пациента (таблица 4.5).

Из сопутствующих патологических состояний при тяжелом разрешении НПР были зарегистрированы: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, бронхиальная астма, пневмония. В 15,0% выявленные изменения в состоянии больных нуждались в дополнительной дифференциальной диагностике (рисунок 4.1).

Наличие аллергического анамнеза было отмечено 20,6 % извещениях, несколько чаще – у женщин (22,5 % и 16,6 % соответственно; p <0, 05), хотя значимых гендерных различий в спектре аллергопатологии не выявлено. У 88,7 % пациентов отмечена лекарственная аллергия на один препарат. При детализации сопутствующих факторов возникновения НПР установлено, что длительность приема лекарств, превышающая курс лечения, рекомендованный инструкцией по применению (зарегистрирована у 25,3 % женщин и у 16,5 % мужчин), имела значимое значение.

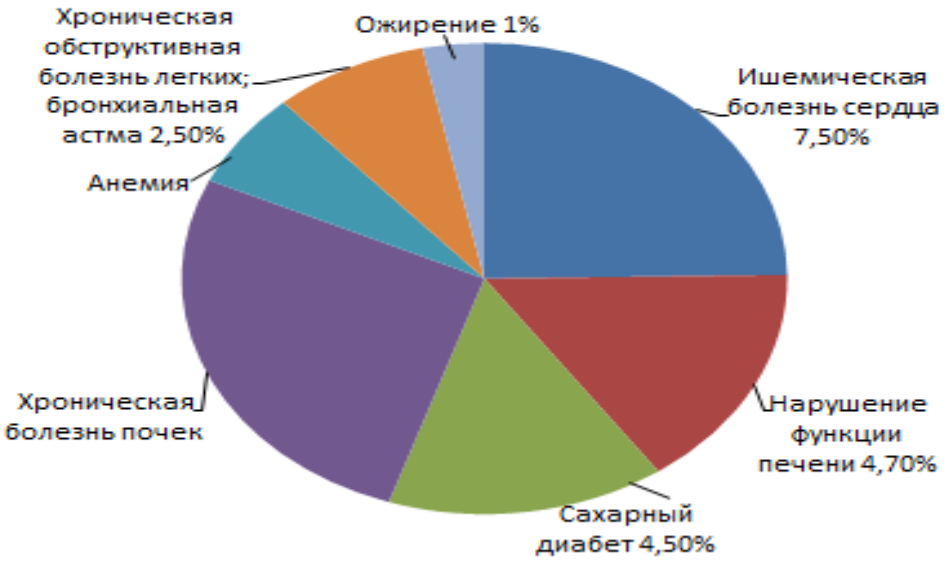

Рисунок 4.1 – Структура сопутствующей патологии у пациентов с клиническими проявлениями серьезных нежелательных побочных реакций на антибактериальные препараты

При детализации сопутствующих факторов возникновения нежелательных побочных реакций были выделены (p <0,05): лекарственный анамнез (у 8,1 % женщин и 10,8 % у мужчин), многокомпонентность терапии (у 34,7 % женщин и 41,9 % мужчин), сопутствующая патология (у 67,8 % женщин и 63,2 % мужчин).

При изучении карт-извещений было отмечено у пациентов старше 65 лет традиционное использование определённых лекарственных средств и употребление нескольких медикаментов одновременно. Полипрагмазия и особая чувствительность к ЛС обуславливают возникновение нежелательных побочных реакций у пациентов пожилого возраста. Как следствие – неэффективность лечения антибактериальными препаратами (32,7 %).

Распределение НПР за 2014 – 2016 гг. на антибактериальные препараты по критериям ВОЗ представлено на рисунке 4.2.

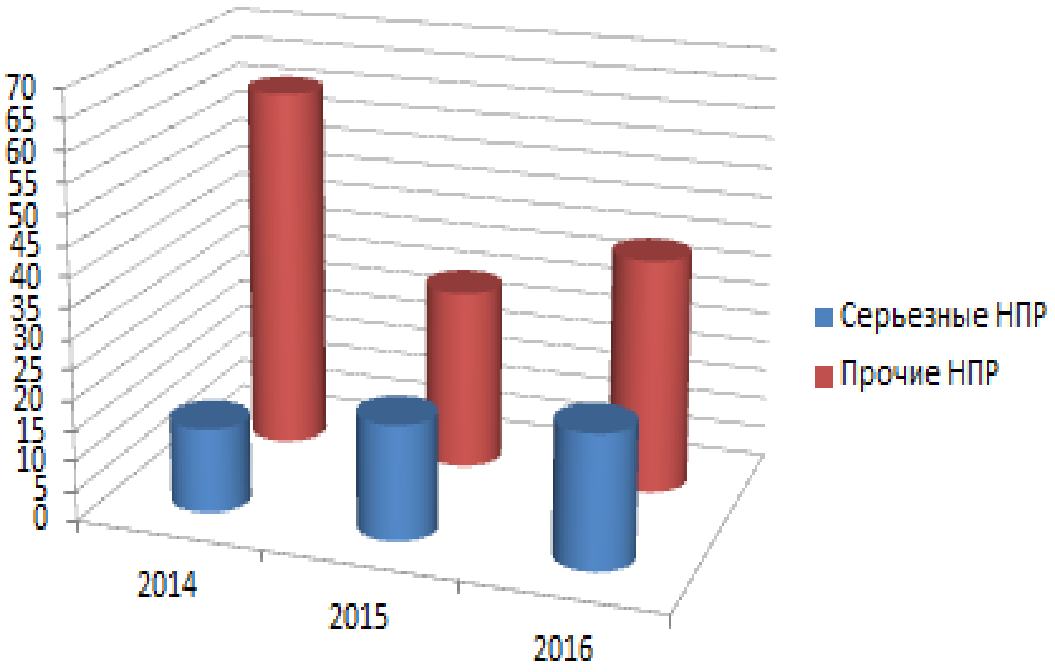

Рисунок 4.2 – Распределение нежелательных побочных реакций на антибактериальную терапию по критериям серьезности клинических проявлений

Таким образом, при назначении любого лекарственного препарата медицинским работникам необходимо быть осведомленным не только о его фармакологическом действии, но и о спектре возможных нежелательных эффектов.

Уменьшить частоту побочных реакций лекарственных средств как у пожилых пациентов, так и у детей позволит назначение медикаментов по строгим показаниям с учетом преморбидного фона и лекарственного анамнеза [33, 67, 141, 201].

Клинические ситуаций, осложненные побочными лекарственными реакциями, требовали повышенного внимания со стороны лечащего врача с привлечением узких специалистов для проведения высоко квалифицированной дифференциальной диагностики НПР и основного заболевания больного.

Присоединившиеся к основным клиническим проявлениям заболевания, нежелательные побочные реакции ухудшают течение заболевания, отрицательно влияют на качество оказания медицинской помощи и являются одной из причин продления срока госпитализации пациентов (в 37,2 %), что сопряжено с увеличением затрат на их лечение [129, 156].

Таким образом, любая нежелательная побочная реакция при лечении больных АБП не оставалась без внимания врачей и принятия мер по предотвращению ухудшения состояния и развития необратимых последствий. Результатами лечения НПР из описанных 199 случаев в заполненных картах-извещениях явились «выздоровление без последствий или улучшение» в 55,8 % или 111 случаях (см. таблицу 4.5).

Варианты благоприятного разрешения НПР регистрировались чаще в молодом и зрелом возрасте, у пожилых пациентов выздоровление было более проблематичным.

Результат «госпитализация или ее продление», «осложнения», «угроза жизни», «продолжение лечения» был получен в 74 случаях и составил

37,2 %. «Летальный исход» отмечен в 2 случаях (1 %), «состояние без изменений» - в 3 случаях, что составило 1,5 %.

Представленные в таблице 4.5 данные свидетельствуют о том, что эффективность принятых мер по предотвращению прогрессирования НПР имела положительный результат. Своевременная коррекция симптоматики предотвращала усугубление проявлений лекарственной токсичности.

ГЛАВА 5 ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА И ДЕФЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В результате обработки карт-извещений о нежелательных побочных реакциях на антибактериальные препараты было отмечено, что чаще всего НПР возникают у пациента в период нахождения в стационаре (82 %). При амбулаторном лечении НПР возникали гораздо реже – в 12 % случаев; в 6 % случаев имело место самолечение.

Эти данные аналогичны сведениям о высокой доле НПР госпитализированных больных [115, 129, 149, 212]. Высокий процент нежелательных побочных реакций в стационаре обусловлен тяжестью течения основного заболевания и выбора метода лечения больного.

Указание на возникновение нежелательной лекарственной реакции при лечении антибактериальными препаратами было в 264 историях болезни, что составило 76,9 % от 343 карт-извещений. При амбулаторном назначении лекарств информация была зафиксирована в 98 % историй болезни, при стационарном – в 76 %, а при самолечении – только в 45 %.

При сравнении использовался критерий χ-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность:

амбулаторный вариант – самолечение: $\chi^2=20,3$ ($p<0,01$);

амбулаторный вариант – стационар: $\chi^2=8,5$ ($p<0,01$);

самолечение – стационар: $\chi^2=7,9$ ($p<0,01$).

Разница статистически значимая. Вероятнее всего, это связано с большим вниманием врачей поликлинической службы к вопросам безопасности фармакотерапии при льготном отпуске лекарств и/или с более тщательным ведением медицинской документации в разделе НПР в связи с регулярно проводимой экспертизой качества фармакотерапии страховыми медицинскими компаниями.

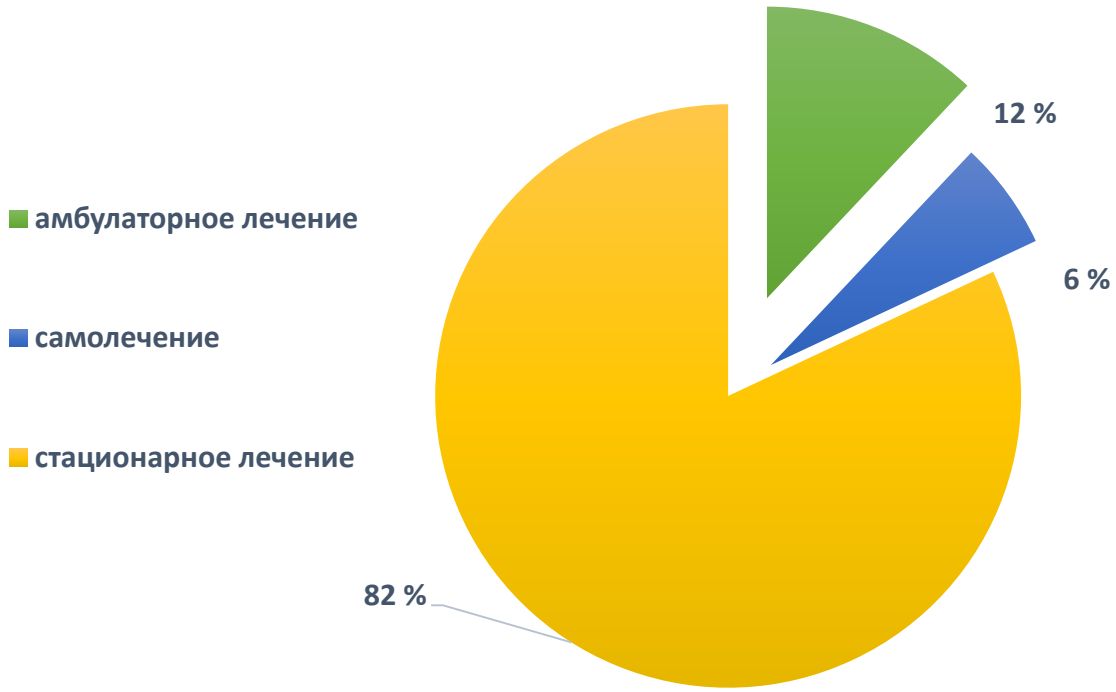

Рисунок 5.1 – Структура НПР при лечении антибактериальными препаратами в зависимости от вида лечения

Автором диссертации, был проведён анализ спонтанных сообщений за 2009-2016 гг. по врачебным ошибкам при назначении лекарственных препаратов, – как следствие – вызвавших НПР.

Было выявлено, что НПР из-за врачебных ошибок возникли в 153 случаях (19,2 %) при изучении 796 сообщений из общей базы данных РЦ МБЛС. При этом чаще отмечались (рисунок 5.2) следующее:

а) отсутствие в назначении показанных препаратов (15,3 %);

б) назначение противопоказанных средств (8,7 %);

в) назначение препаратов без показаний (24,5 %);

г) не указывалось взаимодействие с другими лекарственными средствами (35,8 %);

д) прочие (передозировка, применение двух и более препаратов одной группы, применение двух и боле препаратов разных групп без учёта взаимодействия и т.д.) – 15,7 %.

Отмечалось также назначение 7–8 препаратов одновременно для лечения одного заболевания или терапия сразу всех имеющихся у пациентов заболеваний.

Рисунок 5.2 – Частота НПР вследствие врачебных ошибок

При изучении карт-извещений были выявлены нерациональные схемы лекарственной терапии:

а) комбинация амикацина с ципрофлоксацином или доксициклином; азитромицина с амикацином;

б) частые необоснованные замены одного антибактериального препарата на другой, порой не рекомендуемый (ампициллин/сульбактам на амикацин, а последний – на азитромицин; цефтазидин – на цефазолин);

в) неадекватный выбор стартовой терапии у пациентов при аллергии на пенициллин и эритромицин (доксициклин); только на пенициллин (ампициллин или цефазолин), только на эритромицин (кларитромицин);

г) монотерапия β-лактамами или эритромицином при диагнозе внебольничная пневмония тяжелого течения; как следствие удлинение сроков пребывания в стационаре из-за неадекватной стартовой антибактериальной терапии;

д) непрерывное назначение аминогликозидов свыше 10 дней.

При детализация ятрогенных дефектов лекарственных назначений диссертантом установлено, что по характеру поражений органов и систем неблагоприятные реакции на антибактериальную терапию распределились следующим образом:

кожные реакции – 38,5 %;

реакции со стороны ЖКТ – 27,4 %;

нарушения функции сердечно-сосудистой системы – 16,2 %;

бронхолегочные проявления –10,5 %.

Лекарственные препараты часто назначались без учёта федеральных стандартов лечения гастроэнтерологических, пульмонологических, психоневрологических и других групп заболеваний; не соблюдались также требования инструкций по использованию лекарств и современные клинические рекомендации (таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Соблюдение требованиям нормативной документации (%) при назначении антибактериальных препаратов

Фармакотерапевтическая группа	Кол-во сообщений	Соответствие		
		инструкции	стандарту	рекомендациям
Средства для профилактики и лечения инфекций	772	80,0	55,2	75,5

Врачебные ошибки при лечении приводили к отрицательной динамике в клинической картине состояния больного, некоторые тактические ошибки в лечении – к возникновению нового патологического состояния и все без исключения – к нерациональному использованию (расходованию) ресурсов со снижением качества жизни больного [33].

Диссертантом в ходе изучения карт-извещений НПР обнаружено, что в 15 % карт больным были выписаны 10 лекарственных средств для одинакового употребления и в 35,9 % – 8 препаратов, что является полипрагмазией и недопустимо, согласно современным требованиям, применяемым к фармакотерапии.

Хотя известно, что одновременное применение даже 2–4 лекарств увеличивает риск возникновения нежелательных побочных реакций до 4 %, а 15–20 лекарственных препаратов – до 54 %.

Полипрагмазия часто является причиной недостаточного внимания специалистов к поиску и коррекции факторов, ставших пусковым механизмом и способствовавших отсутствию положительной динамики в состоянии больных или в начале патологического процесса. Особенно полипрагмазия играет отрицательную роль в гериатрической практике из-за полиморбидности.

Исходя из возрастных особенностей фармакокинетики риск развития НПР у пожилых больных в 5–7 раз выше, чем у молодых, а при одновременном применении в лечении трех и более препаратов риск развития НПР возникает – в 10 и более раз, и реакции организма пожилого больного, как правило, более тяжелые. Поэтому пожилые пациенты в 2–3 раза чаще госпитализируются по этой причине. Лечащему врачу необходимо понимать, что в случае возникновения НПР у пожилых пациентов одна из главных задач – это минимизация дозировок и ограничение принимаемых лекарственных средств [46, 54, 146, 165].

В качестве наиболее нерациональных комбинаций лекарственных препаратов можно отметить:

а) комбинации антибиотиков группы аминогликозидов и цефалоспоринов I поколения;

б) сочетание противогрибковых антибиотиков со статинами;

в) совместное использование метронидазола со спиртсоержащими лекарствами.

При изучении карт-извещений с развитием нежелательных побочных реакций по вине врачей было отмечено 78,7 % серьезных лекарственных осложнений.

К категории серьезных нежелательных побочных реакций по терминологии ВОЗ, как уже было отмечено, относятся НПР:

а) приводящие к госпитализации и удлиняющие ее сроки;

б) представляющие угрозу для жизни;

в) вызывающие тератогенные и канцерогенные эффекты лекарственных препаратов;

г) приводящие к летальным исходам.

Для определения уровня осведомленности врачей о работе системы Фармаконадзора и способах контроля безопасности лекарственных средств было проведено анкетирование специалистов (750).

Выявлено, что только 3,5 % специалистов участвуют в работе; 27 % считают, что фармаконадзор вмешивается в процесс лечения и ставит под сомнение компетентность врача, который назначает тот или иной препарат.

В результате изучения карт-извещений было отмечено, что в медицинских учреждениях, имеющих клинических фармакологов достоверно выше отмечалось рациональное назначение АБП в отличие от других медицинских организаций, где антибактериальная терапия применялась без участия квалифицированного специалиста, а значит и провести анализ рационального использования антибиотиков было невозможно (рисунок 5.3).

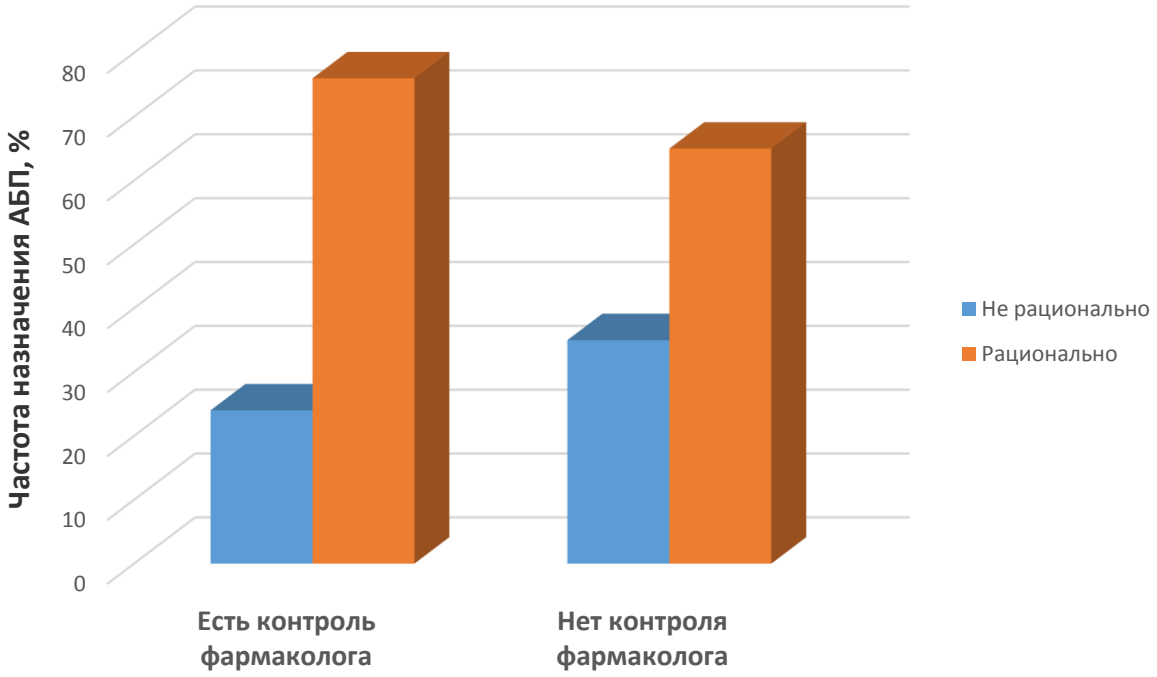

Рисунок 5.3 – Частота рационального назначения антибиотиков в соответствии со стандартами в медицинских учреждениях при наличии контроля со стороны клинического фармаколога и его отсутствии.

При изучении карт извещений анализировалось назначение антибактериальных препаратов в соответствии с утверждёнными стандартами.

Среди цефалоспоринов самым «проблемным» оказался цефтриаксон, используемый для лечения инфекций мочевыводящих путей. Сложившиеся «традиции» использования данного антибиотика противоречат существующим стандартам лечения и во многом определяются стереотипом клинических подходов. Принимая во внимание частоту и спектр серьезных НПР, зарегистрированных за период наблюдения, очевидна необходимость пересмотра алгоритмов использования цефтриаксона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема безопасности лекарственных средств с каждым годом становится все более актуальной вследствие внедрения новых фармакологических препаратов с высокой биологической активностью, нерациональным использованием лекарственных средств, врачебных ошибок, применения некачественных и фальсифицированных препаратов. Безопасность фармакотерапии становится в настоящее время не только проблемой национальной безопасности многих стран, но и перерастает в серьезную глобальную мировую проблему.

Отмечено, что в связи с расширением фармацевтического рынка наблюдается увеличение объема продаж лекарственных препаратов в России, что, в свою очередь, способствует усугублению проблемы безопасности фармакотерапии. Побочные эффекты при проведении лекарственной терапии регистрируются в 30 % случаев.

Одним из путей решения проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии является совершенствование государственной системы фармаконадзора как на федеральном, так и региональном уровнях.

В последние годы на территории РФ работа по сбору информации о нежелательных реакциях заметно активизировалась. Отмечается стабильный рост числа поступающих сообщений о нежелательных реакциях, повышение качества направляемой информации и эффективности выявления проблем безопасности лекарственных препаратов.

На территории Российской Федерации государственная функция по проведению мониторинга безопасности лекарственных средств (с 1 июля 2015 г. – фармаконадзор) возложена на Федеральную службу Росздравнадзора. В рамках проведения мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзором осуществляются сбор, обработка и регистрация информации о побочных действиях и нежелательных реакциях

на лекарственные препараты.

Но несмотря на достигнутые успехи, объем данных о побочных эффектах, поступающих из регионов России в полной мере не отражает реальную ситуацию.

При проведении мониторинга безопасности лекарственных средств на региональном уровне существуют определенные трудности. По-прежнему не все специалисты лечебных учреждений принимают участие в этой работе, так как, прежде всего, врачи не всегда уверены в наличии связи приема лекарственных средств с возникшим осложнением, и что очень важно, боятся обвинения в некомпетентности со стороны пациентов и возможного наказания.

Определенные сложности вызывает диагностика нежелательных реакций у пациентов различных возрастных групп. Например, у детей чаще наблюдаются нежелательные реакции, связанные с нарушением режима дозирования, а у лиц пожилого возраста – с лекарственным взаимодействием.

У пожилых пациентов, кроме того, увеличен риск передозировки в связи с возрастным нарушением выведения многих лекарственных средств, обусловленным снижением печеночного и почечного клиренса.

Таким образом и пожилые пациенты, и дети относятся к «уязвимым» группам пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения до настоящего времени не разработаны лекарственные средства для лечения 75 % детских болезней. Около 50–80 % препаратов имеют ограничения для применения, до сих пор в педиатрии широко распространена практика назначения лекарств *off-label*.

Врачами не всегда учитываются особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у данных категорий пациентов, в связи с чем возрастает риск возникновения нежелательных реакций, имеет место отсутствие прогнозирования лекарственных взаимодействий и критериев персонифицированного лечения [1, 20, 33, 43, 46, 54, 65, 66, 73, 105, 113, 122, 146, 135, 173].

В перечне мероприятий по улучшению системы контроля качества фармакотерапии на федеральном и региональном уровнях большая роль отводится региональным центрам мониторинга безопасности лекарств. Важной составляющей работы таких центров является помощь практическим врачам в экспертизе осложнений лекарственной терапии у пациентов различных возрастных групп с целью выявления наиболее типичных ошибок, причин их возникновения и разработки мер их профилактики.

Выявление всего спектра побочных действий любого ЛС возможно только в условиях длительного применения данного средства в медицинской практике на большом количестве пациентов, поскольку предрегистрационные клинические исследования ограничены по длительности, проводятся преимущественно в условиях монотерапии; в них участвует ограниченное количество испытуемых, которые соответствуют жестким критериям включения в исследование [57, 79].

В подобных исследованиях обычно не изучаются особенности действия лекарственных средств у пациентов отдельных категорий (при беременности, в пожилом и детском возрасте, при нарушении функции печени, почек и т.д.).

К моменту регистрации новое лекарственное средство изучалось только на ограниченных группах пациентов, отобранных с использованием определенных жестких критериев включения, можно сказать, в «искусственных» условиях клинических исследований [57].

В соответствии со статистическими данными выявление нежелательной реакции, симптоматика которой не может быть объяснена нелекарственной патологией и которая возникает с частотой 1 случай на 10 000 назначений, возможно только при условии, что существует не менее 30 000 наблюдений; а чтобы выявить три случая, число пациентов должно составлять 65 000. Для некоторых групп лекарственных средств, которые применяемых только при редких заболеваниях («орфанные») такие объемы

потребления могут быть только в течение очень длительного периода наблюдения в популяции.

Нельзя забывать, что некоторые серьезные нежелательные реакции на лекарственные средства выявляются только спустя годы после его регистрации и внедрения в широкую медицинскую практику.

Многие авторы своими клиническими исследованиями доказали, что риск развития НР в стационарах у пациентов старше 60 лет составляет от 10 до 25 %, что в 2-3 раза выше, чем у молодых пациентов [7, 10, 53, 125, 137,].

К факторам риска развития осложнений медикаментозной терапии в пожилом возрасте относятся также наличие сопутствующих заболеваний и, как следствие одновременное применение нескольких препаратов, которое может быть оправданным (полифармакология) либо неоправданным и нерациональным (полипрагмазия).

Вследствие специфических особенностей российской системы регистрации лекарственных средств для многих лекарств (включая те, что за рубежом успешно применяются у детей) не разработаны детские лекарственные формы, а при их регистрации не проводились клинических исследования в педиатрических центрах, что привело к необходимости включать детский возраст в раздел «Противопоказания» в инструкции по медицинскому применению. Эти обстоятельства привели к распространению в России практики применения многих ЛС у детей *«off-label»*, то есть не в соответствии с информацией в инструкциях по медицинскому применению [33].

Так же, как у пожилых пациентов, у детей затруднена диагностика нежелательных реакции [6, 33, 59, 85]. Поэтому нежелательные реакции на лекарственные средства у детей протекают обычно тяжелее, чем у взрослых, а исходы нежелательных реакций могут наложить отпечаток на всю последующую жизнь.

Несмотря на то, что определение переносимости и безопасности новых лекарственных средств проводится на стадии их доклинического и

клинического изучения, выявление всего спектра нежелательной реакции может быть получено только в процессе их широкого клинического применения лекарственных средств.

Автором диссертации проведен анализ результатов мониторинга безопасности противомикробных лекарственных средств, используемых на территории Иркутской области, вариантов клинических проявлений неблагоприятных лекарственных реакций, а также условий их возникновения. Установлено, что частота регистрации проявлений нежелательного действия лекарств зависит от групповой принадлежности препаратов и наличия факторов риска (соблюдение требований инструкций, пожилой или детский возраст, лекарственный анамнез), а также от профессионализма медицинских специалистов. Максимальное количество нежелательных побочных реакций зарегистрировано при использовании антимикробных препаратов из групп фторхинолонов и цефалоспоринов.

По результатам проведенного анализа карт–извещений, поступивших в Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств Иркутской области, установлено, что у детей антибактериальные препараты являются причиной нежелательных побочных реакций в 14,3 % от всех случаев нежелательных побочных реакций.

У лиц пожилого и старческого возраста среди препаратов, ставших причиной развития нежелательных реакций, на антимикробные лекарственные средства приходится 23,9 % проявлений лекарственной токсичности.

По характеру клинических проявлений (поражения органов и систем) нежелательные реакции у детей распределялись ниже следующим образом.

В возрасте от 3 до 18 лет:

аллергические реакции (кожная сыпь, и т.д.) – 39,1 %;

фебрильные реакции – 6,5 %;

реакции со стороны ССС – 4,3 %.

В пожилом возрасте наиболее часто регистрировались:

аллергические реакции (в том числе ангионевротический отек) – 29,1 %;
реакции со стороны ЖКТ – 14,6 %.

В 28,7 % случаев причиной развития нежелательной реакции стало нерациональное назначение лекарственных препаратов. По результатам проведенного исследования выявлены следующие типы врачебных ошибок:

назначение лекарственного препарата без учета анамнестических данных о непереносимости назначаемого препарата в прошлом;

назначение лекарственного препарата при наличии противопоказаний к применению;

несоблюдение дозового режима;

назначение препаратов *off-label*; одновременное применение двух и более препаратов разных групп без учета их взаимодействия.

Нежелательные реакции, в том числе связанные с врачебными ошибками, главным образом, регистрировались у пациентов пожилого возраста.

Чаще всего нежелательные побочные реакций регистрировались на назначении комбинированной терапии, то есть нескольких одновременно назначаемых препаратов. В детском возрасте чаще, чем у взрослых пациентов, наблюдались нежелательные реакции, связанные с превышением дозировки.

Назначение препаратов *off-label* было выявлено в 21,4 % случаев.

Тактика безопасной фармакотерапии у конкретного больного включает решение следующих задач [16]:

определение показаний к фармакотерапии;

выбор ЛС или их комбинации;

выбор путей, способов введения и лекарственных форм;

определение индивидуальной дозы и режима дозирования препарата;

коррекция режима дозирования ЛС в процессе фармакотерапии;

выбор критериев, методов, средств и сроков контроля фармакотерапии;

обоснование сроков и длительности фармакотерапии;

определение показаний и технологии отмены ЛС.

Чтобы фармакотерапия была максимально безопасной, она должна состоять из следующих этапов:

1. Постановка диагноза и определение тяжести состояния больного.

2. Оценка функционального состояния органов и систем, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств.

3. Выбор вида фармакотерапии для данного пациента.

4. Выбор группы лекарственных средств (чаще всего лекарственные средства выбирают по ведущему или основному заболеванию (синдрому); формулируют цели и задачи лечения конкретного больного, исходя из нозологии или выявленных синдромов, остроты течения и тяжести заболевания, знаний общих принципов лечения данной патологии, возможных осложнений, предшествующей лекарственной и нелекарственной терапии. Принимают во внимание прогноз заболевания и особенности проявления болезни у конкретного больного).

5. Персонализированный выбор лекарственного средства в соответствии с индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики; при этом необходимо знать:

а) ферменты биотрансформации и транспортёры, принимающие участие в фармакокинетике лекарственного препарата;

б) информацию о влиянии лекарственного средства на ферменты биотрансформации и транспортёры (индукция/ингибирование);

в) принимал ли пациент лекарственные средства, являющиеся индукторами или ингибиторами ферментов биотрансформации и транспортёров.

Кроме того, требуется учитывать данные о полиморфизм генов: если кодирующие ферменты биотрансформации и транспортёры встречаются в популяции с частотой более 5 % необходимо проводить фармакогенетическое тестирование.

Решению проблемы рациональной лекарственной терапии в значительной мере способствует стандартизация медицинской помощи населению, важная роль в которой отведена формулярной системе, функционирующей на территории Российской Федерации в течение 15 лет.

В основе формирования формулярного перечня лежат согласованные стандарты лечения, высокие требования к качеству лекарственного средства, рекомендации по применению особыми категориями больных (пожилые, дети, беременные, пациенты с нарушением функции печени и почек).

Формулярные перечни в медицинских организациях играют ключевую роль в обеспечении доступности ЛС и оптимизации лекарственного обеспечения на региональном и местном уровнях.

Имеющийся опыт свидетельствует о том, что технология контроля за безопасностью фармакотерапии должна включать:

а) мониторинг использования лекарственных средств в практике с целью выявления ранее неизвестных нежелательных реакций, повышения частоты известных нежелательных реакций; взаимодействия лекарственных средств с химическими веществами, другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами; лекарственных отравлений (острых и хронических);

б) формирование сигналов о нежелательной реакции и их оценка;

в) выявление причинно-следственной связи нежелательной реакции с лекарственным препаратом, факторов риска и возможных механизмов развития нежелательной реакции;

г) определение соотношения польза/риск при применении лекарственных препаратов;

д) количественное сравнение риска, связанного с применением изучаемого лекарственного средства, с риском альтернативного лечения;

е) разрешение экстренных/кризисных ситуаций;

ж) выявление ошибок применения лекарственных средств, в том числе использование лекарственного средства по неизученным и неразрешенным показаниям;

з) анализ смертности, вызванной лекарственными препаратами;

и) исключение возможности применения некачественных и фальсифицированных препаратов;

и) разработка мер, направленных на повышение безопасности лекарственной терапии;

к) обучение и информирование о нежелательных реакциях студентов, медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов.

Для оптимизации фармакотерапии необходим ряд организационных (управленческих, экономических) изменений в системе здравоохранения, то есть необходимы разработка и внедрение формулярных списков, ограничительных программ при назначении лекарственных средств, клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи.

Данная проблема не может быть решена силами отдельного лечебного учреждения. Ее решение должно быть комплексным на уровне медицинских учреждений, региональных и центральных органов здравоохранения, страховых компаний и общества в целом.

Особый интерес представляет изучение значения службы клинической фармакологии в рационализации использования лекарственных средств. В настоящее время эта проблема изучена недостаточно; не определены в полной мере критерии эффективности вмешательства клинических фармакологов с целью повышения качества лечебного процесса.

Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, получающих антибактериальную терапию, эффективности и безопасности можно достигнуть только при тщательном врачебном контроле [5, 51, 93, 177]. В клинической практике можно применять лабораторное определение концентрации в крови ряда препаратов (аминогликозидов, гликопептидов), использовать для контроля рутинные показатели биохимических параметров.

Но что самое главное – для минимизации рисков осложнений необходимы: подготовка специалистов по вопросам рациональной фармакотерапии, внедрение стандартов и протоколов лечения наиболее распространенных заболеваний, наличие в медицинских учреждениях службы клинических фармакологов [33, 65].

Минимизаация рисков осложнений возможна, если врач использует в своей практике ограниченный ассортимент эффективных препаратов, о которых он располагает глубокими знаниями всех положительных и отрицательных свойств, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, механизмов их взаимодействий, условий применения, эндогенных и экзогенных факторов, способных повлиять на его эффективность и безопасность.

Таким образом необходимо привлечение внимания специалистов и исследователей разного медицинского и социального профиля к столь значимой для благополучия населения нашей страны и всего мира проблеме.

ВЫВОДЫ

1. В структуре всех сообщений на неблагоприятные побочные реакции доля извещений на антибактериальные препараты составляет 32,5 %, среди которых на бета-лактамные и фторхинолоновые антибиотики приходится 83,7 %.

2. Установлено, что при назначении антибактериальных препаратов регистрируются клинические типы проявлений НПР: у пациентов стационаров преобладают поражения желудочно-кишечного тракта (25,6 %), у амбулаторных больных – вегетативные (5,0 %) и кожные (26,0 %) реакции.

3. В структуре зарегистрированных НПР на антибактериальные препараты антибиотик-ассоциированная диарея составляет 15,0%; факторами риска ее возникновения являются: возраст старше 60 лет, наличие повторного курса антибактериальной терапии и предшествующее хирургическое вмешательство.

4. По критериям соответствия причинно-следственной связи установлено распределение неблагоприятных реакций на антибактериальные препараты (вероятные – 38,24 %; возможные – 29,8 %; сомнительные – 37,95 % случаев); по вариантам разрешения: выздоровление без последствий – 55,8 %; летальный исход – 1,0 %; госпитализация или её продление – 43,2 % наблюдений.

5. Установлено, что регистрацию НПР проводят только 3,5 % сотрудников медицинских организаций региона; разработаны рекомендации по улучшению качества системы контроля за безопасным применением лекарств в медицинских организациях Иркутской области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматизация прогнозирования межлекарственных взаимодействий на основе анализа лекарственных назначений / В.А. Отделенов [и др.] // Врач. – 2013. – №11. – С. 78-82.

2. Адо, А.Д. О механизмах лекарственной аллергии / А.Д. Адо. – М.: Медицина, 1970. – 240 с.

3. Адо, В.А. Профессиональная аллергия, профилактика / В.А. Адо, Б.А. Сомов, Л.А. Горячкина. – М.: Знание, 1975. – С. 32-44.

4. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: метод. Рекомендации Росздравнадзора от 22.10.2009. / Н.В. Юргель [и др.]. – М.: 2009. – 22 с.

5. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоцированную диарею / Е.Ю.Плотникова, А.А.Самсонов // Трудный пациент. – 2012. – Т.10, № 6. – С. 16–20; 22–24.

6. Астахова, А.В. Контроль безопасности лекарственных средств / А.В. Астахова, Е.В. Брайцева, В.К. Лепахин // Фармация. – 2000. – № 4. – С. 38-40.

7. Астахова, А.В. Проблемы безопасности лекарственных средств в России / А.В. Астахова, В.К. Лепахин // Фармацевтический мир. – 1997. – № 2. С. 10-12.

8. Бекетов, А.М. О патогенезе токсикодермий / А.М. Бекетов, В.И. Прохоренков, М.В. Шапран // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 6. – С. 23–25.

9. Бисюк, Ю.В. Дефекты при оказании экстренной кардиологической помощи / Ю.В. Бисюк, Ю.Д. Сергеев // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 5(37). – С. 269 - 271.

10. Бисюк, Ю.В. Дефекты при проведении антибактериальной терапии и неблагоприятные исходы лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости / Ю.В. Бисюк,

Ю.Д. Сергеев // Судебно-медицинская экспертиза дефектов оказания медицинской помощи. – М.: МГМСУ, 2008. – С.111 - 113.

11. Бисюк, Ю.В. Типичные дефекты фармакотерапии при оказании экстренной кардиологической помощи / Ю.В. Бисюк, Г.И. Зимарин // Скорая медицинская помощь. – 2007. – №1. – С. 65 - 66.

12. Болл, С.В. К вопросу выявления фальсифицированной и некачественной продукции на фармацевтическом рынке Российской федерации / С.В. Болл // ГлавВрач. – 2007. – № 5. – С.63 - 79.

13. Болл, С.В. Роль обязательного и добровольного подтверждения качества в борьбе с фальсифицированными и недоброкачественными лекарственными средствами в Российской Федерации / С.В. Болл. – М.: 2010. – 216 с.

14. Болл, С.В. О качестве лекарственных средств на фармацевтическом рынке Российской Федерации / С.В. Болл // ГлавВрач. – 2008. – № 10. – 73 - 80.

15. Болл, С.В. Сокращение объёма лабораторных испытаний при обязательном подтверждении качества лекарственных средств – одна их причин появления на фармрынке некачественных и дорогих лекарств // ГлавВрач. – 2010. – №2. – С.83 - 87.

16. Булатов, А.Е. Производство инфузий в России: опасная «игра» по разным правилам // Ремедиум. – 2010. – № 10. – С.43 - 50.

17. Бунятян, Н.Д. Филиалы ФГУ НЦЭСМП Росздравнадзора как составное звено государственной системы контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации / Н.Д. Бунятян // Вестник Росздравнадзора. – 2009. – № 6. – С. 74 - 79.

18. Викторов, А.П. Контроль за безопасностью лекарств при их медицинском применении / А.П. Викторов // Провизор. – 2007. – № 24. – С. 23 - 34.

19. Внукова, В.А. Фальсифицированные и контрафактные лекарственные средства: определяемся с терминами / В.А. Внукова // Новая аптека. – 2005. – № 9. – С. 40 - 45.

20. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии / В.К. Лепахин [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 71 - 77.

21. Выровщикова, А.В. Международный опыт организации экспертизы и регистрации лекарственных средств / А.В. Выровщикова, А.Н. Яворский // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2003. – №1. – С. 80 - 91.

22. Гаврильчак, Н.И. Переход от обязательной сертификации лекарственных средств к декларированию соответствия: проблемы и задачи / Н.И. Гаврильчак, С.В. Болл // ГлавВрач. – 2007. – № 5. – С. 80 - 87.

23. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

24. Головнёва, Н.В. Сертификация и контроль качества лекарственных средств в Новосибирской области / Н.В. Головнева // Новая аптека. –2002. – № 12. – С. 9 - 12.

25. Горячкина, Л.А. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов / Л.А. Горячкина, Г.А. Барышникова, С.В. Тихомирова. – М.: 1998. – 74 с.

26. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – Ч.1. 704 с.

27. Государственный контроль качества лекарственных средств: состояние и проблемы // Фармацевтический вестник. – 1999. – №3. – С. 4.

28. Грачёва, Н.Н. Проблема привлечения к административной ответственности субъектов обращения лекарственных средств. Поиск вариантов решения проблемы / Н.Н. Грачева // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 2. – С. 48 - 50.

29. Гурьянова, М.Н. История фальсификации лекарств в Российском государстве / М.Н. Гурьянова, Е.Г. Балахонова //Фармация. – 2004. – № 2. - С. 21-22.

30. Гущин, И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И.С. Гущин. – М.: 1998. – 251 с.

31. Давыдова, К. Будущее фармпромышленности России… или по мотивам стратегии / К. Давыдова // Ремедиум. – 2010. – № 4 – С. 8 - 13.

32. Демиденко, М.П. О взаимодействии Минздрава России и МВД России по предотвращению оборота недоброкачественных лекарственных средств / М.П. Демиденко // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – № 2. – С. 21 - 24.

33. Двойникова, Н.А. Особенности нежелательных побочных реакций при фармакотерапии больных пожилого и детского возраста в Прибайкалье: дис. … кан. мед. наук / Н.А. Двойникова. – Иркутск, 2015. – 115 с.

34. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Третий пересмотр. – М.: 2012. – 28 с.

35. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник.– Одесса: Астропринт, 1999. – 604 с.

36. Желудков, М.М. Система защиты фармацевтической продукции от подделок и её достоверная идентификация / М.М. Желудков, А.Ю. Резник // Фармацевтическая промышленность. – 2008. – № 8. – С. 20 - 23.

37. Жоров, Б.М. Разработка методических подходов к организации нового фармацевтического производства по стандарту GMP (на примере фармацевтической промышленности Тюменской области): автореф. дис. … канд. фарм. наук / Б.М. Жоров. – Пятигорск, 2006. – 25 с.

38. Зайцев? А.А. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной практики антибактериальной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // РМЖ. 2012. №26. С. 1317

39. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев,

В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.:Фолиант, 2003. – 432 с.

40. Зборовский, А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков, Ю.Б. Белоусов. – М.: МИА, 2008. – 656 с.

41. Зборовский, А.Б. Осложнения фармакотерапии / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков. – М.: Медицина. – 2003. – 554 с.

42. Зимарин, Г.И. О некоторых ошибках и их причинах в лечении острого коронарного синдрома / Г.И. Зимарин, Ю.В. Бисюк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 4-5.

43. Зырянов, С.К. Фармаконадзор / С.К. Зырянов, А.Н. Грацианская, Ю.Б. Белоусов // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2008. – № 3. – С. 135-171.

44. Иванова, Н.В. Структура экономических затрат, обусловленных осложнениями лекарственной терапии / Н.В. Иванова // Экономика здравоохранения. – 2004. – № 1. – С. 34 - 36.

45. Информационное письмо №04-1192/11 от 28.11.2011 «Об информационных письмах Росздравнадзора по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств».

46. Истратов, С.Ю. Взаимодействие лекарственных средств / С.Ю. Истратов, Е.В. Брайцева, И.Р. Вартанян // Новая аптека. – 2000. – № 9.– С. 34 - 38.

47. Кайшева, Н.Ш. Техническое регулирование в обеспечении качества и безопасности лекарственных средств / Н.Ш. Кайшева, Б.П. Бучнев, М.М. Хачатрян // Фармакоэкономика. – 2009. – № 3. – С. 62 - 62.

48. Как описывать статистику в медицине: аннотированное рук. для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; [и др.] под ред. В.П. Леонова; пер. с англ. – М.: Практическая медицина, - 480 с.

49. Как поставить заслон фальшивым лекарствам / Р.У. Хабриев [и др.] // Новая аптека. – 2007. – № 7. – С. 45 - 48.

50. Кантер, Э.И. О случайных «медицинских» отравлениях после

внутривенных и подкожных введений лекарств: дисс. … канд. мед. наук / Э.И. Кантер. – М., 1947. – 42 с.

51. Карпов, О. И. Проблема кардиотоксичностифторхинолонов в клинической практике // Лечащий врач. – 2006. – №2. – С.73–75.

52. Катков, Е.В. Антимикробная химиотерапия внебольничной пневмонии в стационаре / Е.В. Катков, О.М. Ильин // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С.11.

53. Клевцова, Л. Безопасность медикаментозной помощи: проблема мониторинга / Л. Клевцова // Московские аптеки. – 2003. – № 5. – С. 23-34.

54. Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с позиции персонализированной медицины / под ред. В.Г. Кукеса [и др.]. – М.: 2012. – С. 7 – 17.

55. Клиническая фармакокинетика. под. ред. академика РАМН В.Г. Кукеса – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 432 с.

56. Клиническая фармакология: нац. рук. / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.

57. Клинические испытания лекарств / под ред. В.И. Мальцева [и др.]. – Киев: МОРИОН, 2002. – 352 с.

58. Козлов, Р.С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности Р.С. Козлов // РМЖ. - 2014. №4. - С. 32.

59. Коковин, Л.А. Побочные эффекты антибиотиков и некоторые особенности их применения // Российские аптеки. – 2002. - 10. - С. 18 - 25.

60. Колбин, А.С. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? А.С. Колбин, К.А. Загородникова, А.Т. Бурбелло // Ремедиум. – 2012. - №8 (186) – С.8-14.

61. Контроль безопасности лекарственных средств в условиях лечебно - профилактических учреждений: проблемы и перспективы развития

// Морозова Т.Е., Хосева Е.Н., Андрущишина Т.Б., [и др.] // CONSILIUM MEDIKUM. – 2015. – Т.17, №1. – С.50 - 53.

62. Концепция развития системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (система качества фармацевтических продуктов) // Аптечный бизнес. – 2008. – № 7. – С. 56 - 60.

63. Копачевская, С.В. Пути решения проблемы фальсификации лекарственных средств в Российской Федерации / С.В. Копачевская // Государственный контроль качества производства и сертификация лекарственных средств: тез. междунар. Конф. (Москва, 24 дек, 2003 г.) – М., 2003. – С. 51-52.

64. Косенко, В.В. Организация системы мониторинга безопасности зарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации / В.В. Косенко, С.В. Глаголев // Вестник Росздравнадзора. – 2011. – №6. – С. 31 - 39.

65. Кочкина, Е.О. Клинико – фармакологическое исследование мониторинга безопасности лекарственных средств: дис. … кан. мед. наук / Е.О. Кочкина. – Иркутск, 2014. – 118 с.

66. Красильников, А.П. Ятрогении и безопасность медицинской помощи / А.П. Красильников // Медицинские новости. – 1996. – №4. – С. 3-10.

67. Культура безопасности лекарственной терапии / А.Л. Хохлов [и др.]. – Ярославль: Ремдер, 2011. –169 с.

68. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ.; под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

69. Лепахин, В.К. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства / В.К. Лапахин, Б.К. Романов, И.А. Торопова // Ведомости НЦЭСМП. – 2012. – №1. – С.22-25.

70. Лепахин, В.К. Фармакоэпидемиологическое исследование нежелательных реакций, связанных с взаимодействием лекарственных средств / В.К. Лепахин, А.С. Казаков, А.В. Астахова // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – №22 (4). – С.92-96.

71. Лихачёва, Н.В. Центр сертификации и контроля качества лекарственных средств: опыт работы / Н.В.Лихачёва, В.Ю. Перевозчикова // Новая аптека. – 2007. – № 7 – С. 44-48.

72. Лозинский, Е.Ю. Ошибки лекарственной терапии / Е.Ю. Лозинский, И.И. Шмыкова, М.Е. Лозинский //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 41-44.

73. Лопатин, А.С. О проблеме побочного действия лекарств / А.С. Лопатин // Терапевтический архив. – 1992. – № 10. – С. 6–8.

74. Лопатин-Бремзен, А.С. Лекарственный шок / А.С. Лопатин-Бремзен. – М.: Медпрактика, 2000. – 196 с.

75. Мазеин, В.Т. Борьба с фальсифицированными лекарственными средствами / В.Т. Мазеин //Аптечный бизнес. – 2008. – № 7. – С. 48-51.

76. Мазеин, В.Т. Что делать при выявлении фальсификата? / В.Т. Мазеин // Российские аптеки. – 2008. – №11. – С 19-22.

77. Максимов, С.В. Борьба с фальсификацией лекарств в России: почему нет ощутимых результатов / С.В. Максимов // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – № 2. – С. 25-30.

78. Маникина, Т.А. ЯНАО: качество лекарственных средств под контролем / Т.А. Маникина // Новая аптека. – 2007. – №8. – С.52-54.

79. Мелихов, О.Г. Клинические исследования / О.Г. Мелихов. – М.: Атмосфера, 2013. – 200 с.

80. Методические рекомендации Росздравнадзора от 22.10.2009: Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями.

81. Методические рекомендации: Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная

реакция - лекарственное средство» (Классификация и методы), утвержденные руководителем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н.В. Юргелем 02.10.2008.

82. Мешковский, А.П. Переход на GMP: что обсуждается и что остаётся за кадром / А.П. Мешковский // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – № 1. – С.20-23.

83. Мешковский, А.П. Надлежащая лабораторная практика (GLP): сравнительный анализ международных и российских требований / А.П. Мешковский //Фарматека – 2001. – № 7. – С. 11-17.

84. Мешковский, А.П. Регулирование лекарственного обращения: старые проблемы и новые веяния / А.П. Мешковский // Ремедиум. – 2007. – № 6. – С. 6-13.

85. Мизерницкий, Ю.Л. Антибиотики в педиатрической практике: баланс эффективности и безопасности / Ю.Л. Мизерницкий // Consiliummedikum: Педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 69-71.

86. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология»: приказ № 575н от 02.11.2012.

87. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»: приказ № 757н от 26.08.2010.

88. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов питания»: приказ № 110 от 12.02.2007.

89. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении порядка создания и деятельности

врачебной комиссии медицинской организации»: приказ № 502н.

90. Министерство здравоохранения Российской Федерации «О совершенствовании деятельности врачей - клинических фармакологов»: приказ № 494 от 22.10.2003.

91. Михайленко, А.А. Аллергия и аллергические заболевания / А.А. Михайленков, Г.А. Базанов. – М.: «МИА», 2009. – С. 79–85.

92. Моисеев, В.С. Врачебные ошибки. Факторы объективные и субъективные. Когда возможна юридическая ответственность врача / В.С. Моисеев // Практикующий врач. – 1996. – №4. – С. 54-55.

93. Морозова, Т.Е. Проблемные аспекты развитиясистемы фармаконадзора в Российской Федерациина современном этапе (обзор) / Т.Е. Морозова, Е.Н. Хосева// Качественная клиническая практика. – 2013. – № 3. – С.40-45.

94. Мурзич, А.В. Лекарственная аллергия / А.В. Мурзич, М.А. Голубев, А.Д. Кручинин // Южно-Российский медицинский журнал. – 1999. – № 2–3. – С. 18-22.

95. Надлежащая аптечная практика как основа фармацевтической помощи населению / С.В. Кононова [и др.] // Новая аптека. – 2007. – № 12. – С. 42-48.

96. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н.А. Ляпунова [и др.]. – Киев: Морион, 2001. – С. 124.-161.

97. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: Т. 1 / под ред. Д.В. Рейхарта. – М.: Литтерра. – 2007. – 256 с.

98. Некрасов, С.В. Особенности организации контроля качества и сертификации лекарств в Санкт-Петербурге // «Фарм Обращение 2002»: мат-лыIII ежегодного Всероссийского совещания по вопросам государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств. – М., 2002. – С. 108.

99. Новиков, Д.К. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков. – М., 2001. – С. 33–39.

100. О техническом регулировании: Федеральный закон Российской Федерации от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ: принят Государственной Думой Федерального Собрания Российской Федерации 15 декабря 2002 г. // Российская газета. – 2002. – 31 декабря.

101. Об итогах работы Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития и её территориальных управлений в 2008г. (доклад руководителя Росздравнадзора Н.В. Юргеля на итоговой Коллегии Росздравнадзора 12 марта 2009г.) // Вестник Росздравнадзора. – 2009. – № 2. – С. 6-13.

102. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 31 марта 2010 г. // Российская газета. – 2010. – 14 апреля.

103. Овчинникова Е.А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования. // Качественная клиническая практика. - 2003 г. - №4. – С. 88-95.

104. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / под ред. Д.Г. Грэхам-Смит, Дж.К. Аронсон. – М.: Медицина, 2000. – 744 с.

105. Окунь, Т.В. Проблема мониторинга безопасности лекарственных средств / Т.В.Окунь, Н.В. Верлан, Г.Г. Паисова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С.204-206.

106. Организация мониторинга безопасности лекарственных препаратов / под ред. В.А. Трешутин [и др.]. – Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013. – 29 с.

107. Организация мониторинга безопасности лекарственных средств в мире –методологические подходы//Загородникова К.А., // 12 Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. - № 1. – С.11-15.

108. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств: Т. 1 / под ред. Д.В. Рейхарта. – М.: Литтерра, 2007. – 256 с.

109. Основы прикладной статистики (использование компьютерных технологий в медицинских исследованиях): учебное пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова.– Иркутск: Изд-во ИГИУВа, 2007. – 258 с.

110. Особенности технического регулирования в системе лекарственного обеспечения / Р.С. Скулкова, Р.И. Ягудина, Д.В. Пархоменко [и др.] // Фармация. – 2004. – № 2. С. 19-29.

111. Отсутствие приверженности к лечению как проблема рациональной фармакотерапии / О.В. Решетько [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 2. – С. 75-80.

112. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике / С.С.Постникова, М.Н. Костылева [и др.] // Фармакоэкономика. – 2014. – Т. 7, №1. – С.26-31.

113. Петров, В.И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного мышечного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.И. Петров, О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (3). – С. 247-250.

114. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 11.04.2012 № 04И-266/12 «О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты».

115. Поздеев, А.Р. Судебно-медицинская оценка дефектов лечения и лекарственно обусловленных ятрогений в премортальный период / А.Р.

Поздеев, А.Д. Рамишвили // Научные труды II Всероссийского съезда по медицинскому праву. – М., 2005. – С. 469-472.

116. Поздеев, А.Р. Судебно-медицинский анализ клинико-морфологических дефектов лечебной помощи больным в премортальном периоде: дисс. … д-ра мед.наук. / А.Р. Поздеев. – Ижевск, 2007. – 303 с.

117. Препьялов, А.В. Внедрение стандарта GMP в Российской Федерации: обратная сторона медали / А.В. Препьялов // Ремедиум. – 2010. – № 5. – С. 34-37.

118. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».

119. Приказ Росздравнадзора N 1071 от 15.02.2017 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»

120. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ - эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца / Л.Е. Чекулдаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – №8. – С.2-7.

121. Процесс экспертизы и регистрации лекарственных средств / Ж.И. Аладышева [и др.] // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2003. – № 1. – С. 10-17.

122. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной нипертензией / А.М. Сироткина [и др.] // Наука и современность: сборник материалов XXIV Международной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2013. – С. 90-96.

123. Рациональная антимикробная терапия: руководство для врачей / под ред. В.П. Яковлева и С.В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.

124. Рациональная фармакотерапия как залог безопасного лечения /

О.М. Михайлова [и др.] // Человек и лекарство. – М., 2007. – С. 467.

125. Рачина С.А., Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей / В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. Руководство для врачей. М.: ООО «М–Вести», 2008. С. 254–271.

126. Решедько Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционой химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова М.: РЦ «Фармединфо», 2007. С. 32–46.

127. Решение Совета Евразийской Экономической комиссии №87 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза»

128. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии // Русский мед. журнал. 1998. № 4. Электронный адрес: http://www.rmj.ru/rmj/t6/n4/6.htm

129. Роль и практика фармаконадзора в Российском здравоохранении/Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Косенко В.В., Глаголев С.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А//Вестник Росздравнадзора. – 2014. - №3. – С.54-61.

130. Россия и страны Совета Европы против фальсифицированных лекарств (По материалам Международной конференции. Москва, октябрь 2006) / под ред. В.А. Сухининой // Новая аптека. – 2007. – № 2 – С. 50-63.

131. Рудакова, А.В. Оригинальные препараты и дженерики: неоднозначность выбора / А.В. Рудакова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 6. – С. 32-34.

132. Руководство по организации системы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителей лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений,

утвержденное руководителем Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Н.В. Юргелем 05.10.2009.

133. Руководство по экспертизе лекарственных средств: Т. I. – М.: Гриф и К., 2013. – 244 с.

134. Связь полиморфизма c3435t гена множественной лекарственной устойчивости 1-го типа с двигательными нарушениями при детском церебральном параличе / Е.Е. Борзилов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №2. – С. 34-40.

135. *Смусева О.Н.* Современное состояние проблемы безопасности антибактериальных препаратов // Лекарственный вестник. – 2011. – Т. 6, № 1 (41). – С. 35–41.

136. Смусева О.Н., Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Волгоград – 2014

137. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С. 81–86.

138. Списер, Ж.М. Европейская система допуска активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ к использованию в производстве лекарственных средств / Ж.М. Списер // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 6. – С. 26-29.

139. Справочник лекарственных средств, которые метаболизируются в организме человека // под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса. – 2013. – 123 с.

140. Стецюк О.У., Андреева И.В. Популярные мифы и заблуждения относительно антибиотиков среди практических врачей // РМЖ. 2014. №9. С. 684-691.

141. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России/Российские национальны рекомендации. – Москва, 2012. – 96с.

142. Страчунский Л. С., Андреева И. В. Самолечение антибиотиками в России // Ремедиум. 2004. № 12. С. 19–25.

143. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. – М.: Боргес, 2002. – 436 с.

144. Струнина, А.Н. Оценка качества медикаментозного лечения артериальной гипертонии в первичном звене при клиническом аудите: ввтореф. дисс. … канд.мед. наук / А.Н. Струнина. – Саратов, 2008. – 25 с.

145. Судаков, К.В. Возможность восстановления функционального состояния адаптационных систем организма с применением методологий персонализированной медицины / К.В. Судаков [и др.] // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 2. – С. 3-5.

146. Сычев, Д.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара / Д.А. Сычев, К.С. Данилина, В.А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 87-92.

147. Тарасенко, Г.Н. Актуальные вопросы лечения и профилактики медикаментозных токсикодермий / Г.Н. Тарасенко// Военно-медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 33–36.

148. Тельнова, Е.А О системе контроля качества лекарственных средств / Е.А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 4. – С.10-16.

149. Тогунов, И.А. Городская поликлиника в системе медицинского страхования / И.А. Тогунов, Е.В. Кулибаба. – Владимир, 2003. – 250 с.

150. Топорков, А.А. Национальная стратегия в борьбе с оборотом фальсифицированных лекарственных средств / А.А. Топорков // Новая аптека. – 2007. – № 2. – С. 60-63.

151. Топорков, А.А. О мерах по предотвращению поступления в обращение фальсифицированных лекарственных средств / А.А. Топорков // Новая аптека. – 2002. – № 5. – С. 33-38.

152. Топорков, А.А. Россия против фальшивых лекарств. Фальсификация лекарственных средств – международная проблема / А.А. Топорков // Фармацевтическая промышленность. – 2006. – № 2. – С. 16-18.

153. Указ Президента РФ от 12.05.2009 г. «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года» [Электронный ресурс] // Совет Безопасности Российской Федерации [сайт]. URL: http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html (дата обращения 13.11.2010).

154. Усенко, В.А. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / В.А.Усенко, А.Л. Спасокукоцкий. – Киев.: «МОРИОН», 1998. – 384 с.

155. Ушкалова Е.А.Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии // Заместитель главного врача. – 2008. – № 3. – С. 40–45.

156. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. / Воскобойников А.М. [и др.] // Бюллетень медицинских интернет - конференций. – 2013. – №3 (6). – С. 975-976.

157. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

158. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЭ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

159. Фитилев, С.Б. Карта-извещение как основной инструмент системы контроля побочных действий лекарственных средств / С.Б. Фитилев // Контроль безопасности лекарств: мат-лы образовательного семинара VI Всероссийского национального конгресса "Человек и лекарство". – М., 1999. – С. 35-43.

160. Фитилев, С.Б. Служба безопасности лекарств в Российской

Федерации / С.Б. Фитилев // Новая аптека. – 1998. – № 2. – С. 13-19.

161. Хабриев, Р.У. Аккредитация подразделений контрольной службы – действенный механизм повышения качества лекарственных средств / Р.У. Хабриев [и др.] // Ремедиум. – 1998. – № 7. – С. 45.

162. Хабриев, Р.У. Как реализовать международные стандарты GMP в России / Р.У. Хабриев, И.В. Сударев, Л.А. Кумышева // Фармация. –2006. – № 4. – С. 46-48.

163. Хабриев, Р.У. Качество лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке: основные тенденции / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина // Фармация. – 2005. – № 4. – С. 22-24.

164. Хабриев, Р.У. Качество лекарственных средств, поступающих на российский фармацевтический рынок / Р.У. Хабриев, Р.И. Ягудина //Фармация. –2003. – № 5. – С. 39-40.

165. Шантуров, А.Г. Ятрогенная лекарственная патология / А.Г. Шантуров. – Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1987 – 430 с.

166. Электронная версия карты-извещения о НПР/http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/2956 (17.02.2013)

167. Юргель Н.В., Хубиева М.Ю., Глаголев С.В., МаликоваА.В. Алгоритм взаимодействия участников системы фарма-конадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями: Метод. рекомендации. - М., 2009. - 22 с.

168. Ягудина, Р.И. Органы контроля качества лекарственных средств в странах с высоким уровнем развития фармацевтической промышленности / Р.И. Ягудина, Ж.И. Аладышева // Фармация. – 1999. – № 6. – С.47-52.

169. Adverse Drug Events: Substantial problem but magnitude uncertain // US General Accounting Office. – 2000. – February. – P. 1-12.

170. Akwagyriam, I. Drug history taking and the identification of drug related problems in an accident and emergency department / I. Akwagyriam, L.I. Goodyer, L. Harding // J. Accid. Emerg. Med. –1996. –Vol. 13, N 3.– P. 166-168.

171. Biswas P. Pharmacovigilance in Asia // J. Pharmacol. Pharmaco‑ther. 2013. Vol. 4, Suppl. 1. P. S7–S19.

172. Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; serious adverse events reported; recall measures initiated, Alert No. 118 (7 March 2008) : Information Exchange System // World Health Organization [web-site] URL: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts /Alert_118_Heparin.pdf

173. Cornish, P.L. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission / P.L. Cornish, S.R. Knowles, R. Marchesano et al. // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, N 4. – P. 424-429.

174. Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health (Moscow, 28.X.2011) // Council of Europe [web-site] URL: http://conventions.coe.int /Treaty/EN/Treaties/Html/211.htm, (28 December 2011)

175. Dal Pan G.J., Arlett P.R. The US Food and Drug Administration – European Medicines Agency Collaboration in Pharmacovigi‑lance: Common Objectives and Common Challenges // Drug Saf. 2015. Vol. 38, No. 1. P. 13–15.

176. Directive 2012/26/EU of the European parlament and of the council. URL:http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2012_26/dir_2012_26_en.pdf

177. Eudravigilance. Pharmacovigilance in the Euroopean economic area. URL: https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm (дата обращения: 04.02.2017).

178. FDA Announces New Initiative to Protect U.S. Drug Supply Through the use of Radiofrequency Identification Technology : FDA news release (November 15, 2004) // U. S. Food and Drug Administration [web-site],

URL:http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2004/ucm108372.htm, (January 03, 2010).

179. FDA Announces New Measures to Protect Americans from Counterfeit Drugs : FDA news release (June 9, 2006) // U. S. Food and Drug Administration [web-site], URL:http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ 2006/ucm108668.htm, (January 03, 2010).

180. FDA Warns Consumers about Counterfeit drugs from Multiple Internet Sellers : FDA news release (May 1, 2007) // U. S. Food and Drug Administration [web-site], URL: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Press Announcements/2007/ucm108904.htm, (October 12, 2009).

181. FDA Warns Consumers Not to Buy or Use Prescription Drug from Various Canadian Website that Apparently Sell Counterfeit Products (August 30, 2006) // U. S. Food and Drug Administration [web-site], URL: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108722.htm, (October 22, 2009).

182. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) / U. S. Food and Drug Administration [web-site], URL: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm, (March 18, 2010).

183. General procedure for Sampling and Testing of Centrally Autorised Product, PA/PH/CAP (05) 49 6R : OMCL Network of the Council of Europe General Document (Adopted 13/12/2010) // European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [website], URL: http://www.edqm.eu/en/page_613.php, (26 December 2010).

184. Gleason, K.M. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients / K.M. Gleason, J.M. Groszek, C. Sullivan // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2004. – Vol. 61, N 16. – P. 1689-1695.

185. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. –World Health Organization - WHO Technical Report Series, 2003. – N 908. –P.36-89.

186. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment.URL:http://www.fda.gov/downloads/drugs/guid‑ancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071696. pdf (дата обращения: 06.01.2017).

187. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Specifications: Test Procedure and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. – Q6A-Geneva: ICH, 1999. – 1360 p.

188. Imbs, J.L. Jatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals / J.L. Imbs, P. Pouyanne, F. Haramburu // Regional Centers olPharmacuvigiaincc. Therapie. – 1999. – Vol. 54, № 1. – P. 21-27.

189. Important Information for Extavia® (interferon beta 1-b) Patients Regarding Triad Group's Alcohol Prep Products : Recall -- Firm Press Release (01/31/11) // U. S. Food and Drug Administration [web-site] URL: http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm241610.htm, (March 10, 2011).

190. Improving Public Health Through Human Drugs : CDER 2007 Report // U. S. Food and Drug Administration [web-site], URL: http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm102838.pdf. (March 18, 2010).

191. Issa I., Mucari R. // World J. Gastroenterol. 2014. V. 20. Suppl. 47. P. 17788.

192. Johnson, J. Overview of DQRS, FARS and BPDRs (updated 01/18/2007).
//URL.:http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm102838.pdf., (March 18, 2010).

193. Johnson, J.A. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model / J.A. Johnson, J.L. Bootman // J. Arch. Intern. Med. – 1995. – Vol. 155. – № 18. P.1949-1956.

194. Lau, H.S. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards / H.S. Lau, C. Florax, A.J. Porsius // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 49, N 6. – P. 597-603.

195. Leape, L. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study. New Engl. / L. Leape, T. Brennan, N. Laird // J. Med. – 1991. – Vol. 324. – P. 377-384.

196. Levaquin (levofloxacin) injection (25 mg/ml 20 ml vials, Batch Nos. 6CB5W00, 6CB6100; Expiry February 2008): product likely intended for black market use; public health hazard (28 November 2006) : Information Exchange System // World Health Organization [web-site] URL: http://www.who. int/medicines/publications/drugalert/Alert_112.pdf (18 February, 2010).

197. Margaret, A. Commissioner of Food and Drugs - Remarks at the Partnership for Safe Medicines Interchange 2010 (October 8, 2010) / A. Margaret, M.D. Hamburg, // U. S. Food and drug Administration [web-site] URL: http://www.fda. gov/NewsEvents/Speeches/ucm229191.htm (December 12, 2010).

198. Moore, N.D. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine / N.D. Moore, D. Lecaintre, C. Noblet // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 45 (3). – P. 301-308.

199. Muehlberger, N. ADRs MonitoringtPharmacoepidemiology and drug safety / N. Muehlberger, S. Schneeweis, J. Hasford. – 1997. – Vol. 6, Suppl. 3. –P. 71-77.

200. Nicholls, M. Medicines. Peace in a POD (patients' own drug) / M. Nicholls, K. Horler, D. Campbell // Health Serv. J. – 2001. – Vol. 111, N 5762. – P. 35.

201. Olsen, P.M. Medication errors in a pediatric department / P.M. Olsen, H. Lorentzen, K. Thomsen // Ugeskr. Laeger. – 1997. –Vol. 159 (16). – P. 2392-2395.

202. Paulsen-Sorman, U. Market Surveillance of Centrally authorised Products / U. Paulsen-Sorman, R. Wanko, J.-M. Spieser // Regulatory Affairs Journals. – 2000. –Vol. 11. – P. 1234- 1246.

203. Pirmohamed, U. Adverse drug reactions / U. Pirmohamed, A.M. Breskenridge, N.R. Kiteringham // BMJ. – 1998. – № 316. – P. 1295-1298.

204. Quality of Care Patient Safety // WHO. – 2002. – Resolution EB. – № 109. – P. 16.

205. Quality of Health Care in America Committee. The Institute of Medicine Report on Medical Errors: Misunderstanding Can Do Harm / C.R. William [et al.] // Med. Gen. Med. – 2000. – September 19. – 10 p.

206. Questions and answers on the recall of Vimpat 15mg/ml syrup (lacosamide) (21 July 2011) // European Medicines Agency [web-site], URL:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109225.pdf (5 September, 2011).

207. Recommendation 1794 (2007)The quality of medicines in Europe: Parliamentary Assembly debate on 20 April 2007 (18th Sitting) // Council of Europe [website] URL: http://assembly.coe.int/main.asp?Link=/documents/adoptedtext /ta07/erec1794.htm (5 September, 2011).

208. Seeger, J.D. Characteristics associated with ability to prevent adverse-drug reactions in hospitalized patients /J.D. Seeger, S.X. Kong, G.T. Schumock // Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 1284-1289.

209. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation // WHO Technical Report Series. – 2006. – N 937. – 176 p.

210. Suspension of Manufacturing Licence held by Pan Pharmaceuticals Limited, Sydney, Alert No. 108 (29 April 2003): Information Exchange System // World Health Organization [web-site] URL:http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/alert108.pdf. (18 February, 2009).

211. Testing of counterfeit / illegal medicines within the GEON (General European OMCL Network) // European Directorate for the Quality of Medicines &

HealthCare [web-site] URL.: http://www.edqm.eu/en/page_1445.php. (16 November 2009).

212. Thomas, P. Closing the Loop - Implementing Quality Improvement Processes and Advances in Technology to Decrease Medication Errors / P. Thomas, D. Lombardi. – FASHP, 2010. – 120 p.

213. UK Department of Health. An organization with a memory. – London, 2000. – December. – 108 p.

214. Uppsala Monitoring Centre – whom-umc.org. URL: http://www.who-umc.org (датаобращения: 04.02.2017)

215. Vincent, C. Clinical risk modification, quality, and patient safety: interrelationships, problems, and future potential / C. Vincent, E. Knox // Best. Pract. Benchmarking. Healthc. – 1997. – Nov-Dec. – Vol. 2(6). – P. 221-226.

216. Vision, mission & values // European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare [web-site] URL: http://www.edqm.eu/en/Vision-Mission-amp-Values-604.html (14 November 2009).

217. Williams, D. Drug interactions avoided a useful indicator of good prescribing practice / D. Williams, A. Kelly, J. Feely // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 49(4). – P. 369-372.

218. Wllson, R. The quality in Australian health care study / R. Wllson, W. Runciman, R. Gibberd // Med. J. Aust. – 1995. – Vol. 163. – P. 458-471.

219. World Health Assembly 20 WHO pilot research project for international monitoring of adverse reaction to drugs. 1967. URL:http://www.who.int/iris/handle/10665/89523 (дата обращения: 20.02.2017).