

На правах рукописи



КОНОВАЛОВА АННА АНДРЕЕВНА

**АНАЛИЗ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ПРИБАЙКАЛЯ**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Верлан Надежда Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России / кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, профессор

Шурыгина Юлия Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» Министерства образования и науки РФ / кафедра социальных технологий, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «10» июня 2026 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 99.0.045.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН по адресу: 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ИМБТ СО РАН и на сайте ИОЭБ СО РАН: <http://igeb.ru>

Автореферат разослан «02» апреля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук, доцент

В.Б. Хобракова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Важнейшая стратегическая задача всего мирового сообщества – охрана здоровья (Спасов А.А., 2023). На первый план сегодня выходит безопасность фармацевтических лекарственных препаратов (ЛП), как наиболее очевидная и важная проблема (Болсуновская Ю.Р. и др., 2022; Самойлова А.В. и др., 2023; Перфилова В.Н. и др., 2024).

Уникальные возможности естественных наук привели к феноменальному росту арсенала лекарственных средств (ЛС), что позволило целенаправленно создать органотропные препараты, в том числе сердечно-сосудистого действия (ССД). При том, что разработано значительное количество ЛС, их использование в клинической практике проблематично, так как нежелательные эффекты при их применении могут иметь серьезные последствия для здоровья или качества жизни и перевешивают позитивную составляющую лечения.

По данным автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в Российской Федерации, за 2023 год получено 45741 сообщений о серьезных нежелательных реакциях (НР) при применении ЛП (Лепяхин В.К., 2024).

Вопрос изучения безопасности дженерических средств по сравнению с аналогичными оригинальными в настоящее время является особо актуальным (Третьякова О.С. и др., 2021; Самойлова А.В. и др., 2023).

При стремительных темпах разработки и производства современных ЛС увеличению числа лекарственных осложнений способствуют следующие факторы: уменьшение периода времени экспертной оценки и времени регистрации новых ЛП; отсутствие достоверной информации и надлежащего информационного обмена при обращении ЛП на территориях всех стран; самолечение и реклама ЛС; наличие большого количества воспроизведенных (дженерических) ЛП; нерациональное применение ЛС; фальсифицирование, контрафактность, нарушение качественных характеристик ЛП; а также включение в схемы лечения многочисленных добавок, в состав которых входят биологически активные вещества с высокой степенью неопределенности действия (Самойлова А.В. и др., 2023).

В конечном итоге, заключение по таким вопросам, как прогноз развития тех или иных нежелательных явлений, внесение противопоказаний в инструкцию для применения препарата; выявление категорий пациентов, которым следует применять лекарство с осторожностью; аспекты совместимости препарата с другими ЛС, должно быть результатом слаженной работы многих структур (Наркевич И.А., 2023).

На данный момент в Государственном реестре ЛС РФ нет стабильной согласованной централизованной федеральной базы адаптированных схем сопоставления взаимозаменяемости оригинальных и дженерических препаратов. Ориентировочной является уже шестая версия от 27.03.2025 года исходного предложения. Данных, которые бы демонстрировали их сравнительную терапевтическую эквивалентность, в научных источниках приводится мало (Приказ Росздравнадзора №973 от 11.02.22). Вопрос выбора эффективного и безопасного ЛП у специалистов стоит по-прежнему остро (Сычев Д.А. и др.,

2021). Эта проблема актуальна и при назначении препаратов ССД, широко используемых в клинической практике (Голоенко Н.Г. и др., 2020; Wilde A.A.M. et al., 2022).

Диссертационная работа «Анализ неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, используемые в кардиологической практике в медицинских организациях Прибайкалья» посвящена проблеме оптимизации фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Степень разработанности темы исследования. В профессиональный стандарт функциональных обязанностей врача-клинического фармаколога внесена позиция проведения эффективной и безопасной терапии, которая зависит от планирования структуры используемых препаратов (Болсуновская Ю.Р. и др., 2022). Решить данную задачу сложно из-за модификации качественных характеристик фармакологических данных, врачебных пристрастий, финансовых возможностей конкретного стационара, частоты выявления симптоматики лекарственной токсичности (Кудрявцева Е.М. и др., 2021). Это является аргументацией того факта, что проблема выбора оптимального ЛП активно разрабатывается в последние годы (Голоенко Н.Г. и др., 2020). Методологических технологий мониторинга безопасности препаратов ССД, которые реализовали бы себя на региональном уровне, нет. Специалисты отмечают, что разработка определенных критериев может служить показателем качества медицинской помощи, оказываемой населению конкретной медицинской организацией (МО).

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.

Цель диссертационной работы: проведение анализа данных регионального фармаконадзора по осложнениям фармакотерапии лекарственными препаратами сердечно-сосудистого действия, зарегистрированным специалистами медицинских организаций Иркутской области, для улучшения качества медицинской помощи.

Для достижения указанной цели необходимо решение следующих задач исследования:

- определить частоту и типы нежелательных реакций на применение сердечно-сосудистых препаратов (ССП);
- изучить структуру клинических проявлений нежелательных реакций на препараты сердечно-сосудистого действия;
- выявить группы лекарственных средств с оценкой по шкале НАРАНЖО, индуцирующие нежелательные реакции с высокой степенью вероятности;
- установить особенности нежелательных реакций по исходам разрешения осложнений фармакотерапии;
- изучить прогностические признаки возникновения нежелательных реакций на сердечно-сосудистые препараты у определенных категорий пациентов.

Научная новизна. Научная новизна исследования заключается в том, что на основе данных о регистрации спонтанных сообщений (СС) выявлены нежелательные реакции на препараты сердечно-сосудистого действия, определены их типы, специфика клинических проявлений по рубрикации

международного словаря медицинской терминологии для регуляторной деятельности Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), по версии 25.0, с распределением по системно-органным классам. Определены исходы разрешения осложнений фармакотерапии; установлены варианты выраженности причинно-следственной связи между неблагоприятным лекарственным событием и применением лекарственного препарата сердечно-сосудистого действия. Проведено сопоставление безопасности использования при лечении оригинальными и воспроизведенными препаратами.

С применением статистической методики Махаланобиса представлены различия воздействия ЛП при проведении фармакотерапии пациентам разного возраста с определенными характеристиками. Старшую возрастную группу пациентов отличает меньший диапазон изменений, что позволяет предполагать определенную однотипность ответа на воздействие. Назначение ЛС off-label может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития нежелательных реакций.

Впервые выявлена результативность работы специалистов медицинских организаций Иркутской области, которые являются наиболее активными в области фармаконадзорной деятельности при назначении ЛП ССД. Наибольшая ответственность присуща врачам областных МО.

Теоретическая и практическая значимость работы. Мониторинг НР осуществляется в рамках риск-ориентированной модели. Это означает, что необходимо выделять наиболее критичные точки возможных отклонений в процессе применения ЛС.

Практическая значимость работы состоит в том, что предложенный алгоритм контроля за фармакотерапией способствует безопасности лечения. Результаты выполненной работы могут быть использованы в клинической практике терапевтов, кардиологов и клинических фармакологов.

Практическая ценность результатов диссертационного исследования подтверждается также внедрением их в лечебную работу ОГБУЗ «Клинический госпиталь Ветеранов войн» г. Иркутска (акт внедрения от 10.03.2025 г.); ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (акт внедрения от 13.03.2025 г.); ГБУЗ Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница (акт внедрения от 20.03.2025 г.). Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре терапии; на кафедре геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 15.04.2025 г.).

Зарегистрирована база данных «Извещения на неблагоприятные реакции лекарственных препаратов группы антикоагулянтов при их назначении в медицинских организациях Иркутской области в 2009–2023 гг.» (Свидетельство о регистрации базы данных № 2024624514 от 17.10.2024 г.).

Подготовлены и используются методические рекомендации для врачей лечебных специальностей «Фармаконадзор в медицинской организации» (утверждены методическим советом ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 08.02.2024 г.), которые внедрены в учебный процесс кафедр терапии; геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии ИГМАПО (акт

внедрения методических рекомендаций от 31.03.2025 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Нежелательные эффекты лекарственных препаратов, применяемых в кардиологической практике в медицинских организациях Прибайкалья, реализуются на различных уровнях воздействия на организм, среди клинических проявлений преобладают аллергические и кожные реакции.

2. Лекарственные препараты брендированного изготовления обладают высоким уровнем безопасности, не проявляют существенного негативного влияния на функционирование основных органов и систем пациентов; большая опасность проявлений лекарственно-индуцированной токсичности наблюдается у воспроизведенных лекарственных препаратов.

3. Прогностическими признаками серьезных осложнений фармакотерапии сердечно-сосудистых препаратов являются: отягощенный аллергологический анамнез, полипрагмазия, отсутствие соблюдения дозовых режимов.

Методология и методы исследования:

- сбор, регистрация, систематизация данных спонтанных сообщений об НР на ЛП при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- установление причинно-следственной связи между неблагоприятным событием и воздействием лекарственного препарата;
- определение исходов терапии при назначении ЛС, включая наблюдения по незарегистрированным показаниям;
- обработка полученной информации и структурирование данных с использованием программного обеспечения;
- использование математических и статистических методов на основе Microsoft Office Excel и Statistica, изучение статистической взаимосвязи между определенными факторами при интерпретации данных (Васюк Ю.А. и др., 2020; Голоенко Н.Г. и др., 2020).

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийской конференции по актуальным проблемам клинической фармакологии (Красноярск, 2024); научно-практической конференции профессиональных ассоциаций терапевтов, геронтологов Иркутской области (Иркутск, 2024); научно-практической конференции профессиональной ассоциации клинических фармакологов Иркутской области (Иркутск, 2024); научно-практической конференции «Science.Research.Practice» – Наука. Исследования. Практика (Санкт-Петербург, 2024); на II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!» с международным участием (Москва, 2024), на III Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli posere!» с международным участием (Москва, 2025), на XXI Международном Бурденковском научном конгрессе, посвященном 80-летию Победы в Великой Отечественной войне и Единству в борьбе с нацизмом (Воронеж, 2025).

Личный вклад автора. Автором самостоятельно определены цели и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, сформирована программа исследования, получены исходные данные по НР и проведен их анализ, обобщены полученные результаты,

выполнено оформление диссертации. В работах, опубликованных в соавторстве, автором лично произведены сбор, аналитическая и статистическая обработка материалов исследований, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач и их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): пунктам 10, 14, 16, 18.

Связь задач исследования с проблемным планом НИР. Работа выполнена на кафедре геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ в соответствии с комплексной научной программой «Контроль безопасности фармакотерапии в медицинских организациях Иркутской области» (номер регистрации 01201460243).

Степень достоверности и апробация результатов. Работа проведена в дизайне ретроспективного исследования с применением документальных, клинических и статистических методов исследования. Достаточный состав выборки (236 пациентов с использованием препаратов сердечно-сосудистого действия), обработка информации и структурирование данных, соответствующие методики статистического анализа свидетельствуют о достоверности полученных данных.

Проведение диссертационного исследования «Анализ неблагоприятных реакций на лекарственные препараты, используемые в кардиологической практике в медицинских организациях Прибайкалья» одобрено Комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (от 22.10.2024 г., протокол № 9).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 27.11.2024 г., протокол № 8. Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала от 21.11.2024 г., протокол №30/2.

Пройдена итоговая аттестация на расширенном заседании секции по терапевтическим наукам Научной проблемной комиссии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе: 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, включенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в список изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертационных работ, из которых 2 – по специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология; разработана информационная база данных «Извещения на неблагоприятные

реакции лекарственных препаратов группы антикоагулянтов при их назначении в медицинских организациях Иркутской области в 2009–2023 гг.» № 2024624514; диссертант является соавтором 1 монографии, 1 методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, трех глав, в которых представлены результаты исследования; обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы и приложений. Перечень библиографических источников включает 215 наименований, в том числе 49 источников иностранных авторов. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 21 рисунком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ спонтанных сообщений, поступивших в территориальную базу данных о НР, затем в федеральную подсистему «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора, осуществлялся ретроспективно и приходился на период с 01.09.2009 по 28.12.2023 гг. Определены критерии включения: СС, по информации которых НР произошли на территории Иркутской области, и в качестве «подозреваемого» указывался лекарственный препарат с конкретным торговым названием. Не рассматривали дубликаты и невалидные СС. Валидность СС конкретизировали в соответствии с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС (Евразийский экономический союз). Были выделены хронологические разделы исследования: подготовительный, выбор метода сбора информации, этап сбора информации, аналитический этап. Подготовительный этап заключался в проведении образовательных лекций и семинаров для врачей.

Аргументация применения метода сбора информации заключалась в соблюдении следующих критериев: метод должен быть простым в использовании, но при этом объективным – то есть охватывать все группы больных, получающих медицинскую помощь в разных типах лечебных учреждений ИО, и не иметь ограничений. Таким критериям удовлетворяет метод спонтанных сообщений.

Учитывая рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по организации фармаконадзора [www.who-umc.org], было принято решение фиксировать все сообщения о подозреваемых НР, включая уже известные, приведённые в аннотации. Метод СС подразумевает заполнение карты-извещения установленного образца о подозреваемой НР ЛС. [Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 15.08.2008 г № 01И-518/08].

На этапе сбора информации для организации эффективной работы системы СС посредством компьютерной сети была обеспечена доступность карт-извещений о подозреваемой НР для специалистов лечебных организаций ИО. В карту вносилась необходимая информация для верификации данных.

Завершающий этап анализа информации – определение причинно-следственной связи (ПСС) между НР и получаемым лекарством – и подведения итогов мониторинга безопасности препаратов.

Использованы критерии, рекомендованные Всемирной организацией здра-

вохранения, а также алгоритм Naranjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. В работе была применена онлайн-версия алгоритма, представленная на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (<http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1>).

В целях обеспечения валидности данных о группах ЛС была задействована анатомо-терапевтически-химическая (АТХ) классификация (ее первый уровень), рекомендованная ВОЗ (1981). Для классификации поражений органов и систем, вызванных применением ЛС, использована «терминология нежелательных реакций», разработанная ВОЗ (WHO-ART). В работе применялась классификация возрастных периодов ВОЗ. Также была применена авторская модификация возрастных категорий (младшая группа от 0 до 18 лет; средний возраст от 18 до 59 лет; старшая возрастная группа – от 60 лет).

В качестве информационной базы официально утвержденных инструкций по медицинскому применению (ИМП) ЛП, зарегистрированных на территории РФ, использовался сайт государственного реестра ЛП [<http://grls.rosminzdrav.ru>].

Для идентификации случаев дефектов по причине ошибок назначения задействовали утвержденные в Российской Федерации ИМП ЛП, доступные на официальном сайте государственного реестра ЛС, а также утвержденные Минздравом России клинические рекомендации по отдельным нозологиям.

Применена классификация Европейской сети фармацевтической помощи (Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE), V9.1, поскольку она была актуальной на время выполнения исследования, для проблем, связанных с ЛП (drug-related problem, DRP).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения пакетов Statistica 10, Microsoft Excel 2019, а также языка программирования Python 3.10 с использованием библиотек scipy и statsmodels. Для всех анализируемых показателей выполняли описательную статистику; качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Для решения задачи классификации данных применяли линейный дискриминантный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было проанализировано 236 СС, в которых ЛС, предназначенное для лечения ССЗ, инициировало развитие НР, что свидетельствовало о значительной частоте токсичности кардиологических препаратов. Из них 232 случая (98,3 %) были первичными, а 4 случая (1,7 %) повторными.

Во время исследования была зафиксирована активность различных специалистов (Рисунок 1). Наиболее активно сообщения о НР репортировали аллергологи – 61 случай (25,8 %), клинические фармакологи – 59 случаев (25,0 %), кардиологи – 54 случая (22,8 %) и терапевты – 52 случая (22,0 %).

Врачи областных организаций проявили большую активность – 120 СС (52,9 %), специалисты городских МО – 107 (47,1 %).

Лидерами по репортации случаев НР на ЛП были специалисты бюджетных МО – 100 СС (44,6 %), на втором месте – автономных – 89 СС (39,7 %), что свидетельствует о высоком уровне вовлеченности специалистов соответствующих типов учреждений в мониторинг безопасности фармакотерапии (Таблица 1).

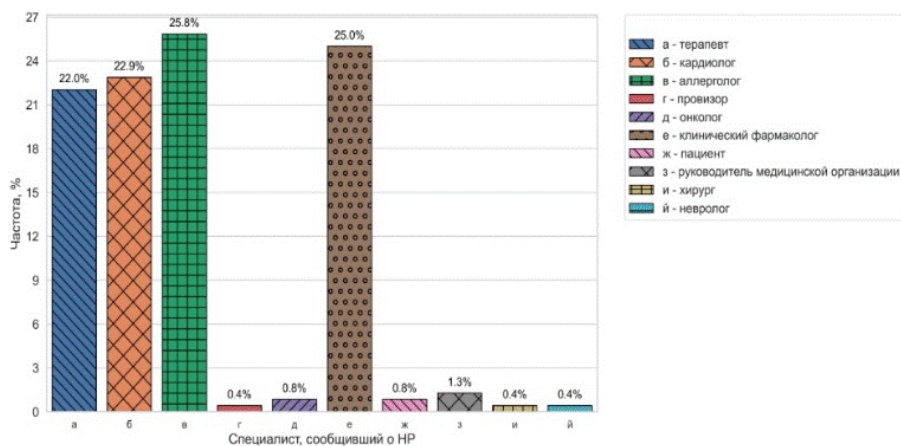


Рисунок 1 – Активность специалистов по репортированию случаев нежелательных реакций

Таблица 1 – Активность сотрудников различных типов медицинских организаций в осуществлении репортации случаев нежелательных реакций

Тип медицинской организации	Количество(абсолютное)	Количество (%)
Автономное	89	39,7 %
Бюджетное	100	44,6 %
Ведомственное	1	0,4 %
Федеральное	28	12,5 %
Частное	6	2,6 %

Фармако-эпидемиологический срез ЛП, используемых в кардиологической практике, продемонстрировал следующий набор препаратов: 01 «Антитромботические средства» – 81 случай (34,3 %) и С 09 «Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему» – 80 случаев (33,9 %). В меньшей степени зафиксировано СС о НР на бета-адреноблокаторы С07 (19 случаев, 8,05 %), блокаторы кальциевых каналов С08 (14 случаев, 5,9 %), антиаритмические препараты I и III класса С01В (9 случаев, 3,8 %), гиполипидемические средства С10 (7 случаев, 2,9 %), комбинированные препараты для лечения заболеваний сердца С01ЕХ (6 случаев, 2,5 %). На периферические вазодилататоры С04 и диуретики С03 пришлось по 2 случая (0,8 %) каждый (Рисунок 2).

Выявлено, что из 236 случаев НР на кардиологические препараты 155 (69,8 %) случаев зарегистрировано у женщин и 67 случаев (30,2 %) у мужчин. Полученные результаты соответствуют данным научной литературы, где отмечается, что пол является одним из факторов риска развития НР; согласно мнению экспертов, частота НР у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин (Сычев Д.А. и др., 2021). При анализе СС о НР на ЛП, используемые в кардиологической практике, было выявлено, что наиболее уязвимыми к развитию побочного

действия являются пациенты пожилого возраста (50,6 %), старческого (24,4 %) и среднего возраста (19,9 %). Молодые пациенты составили 3,1 % из всех СС, а долгожители и пациенты с хроническими заболеваниями – еще меньше. Высокая частота НР на ЛП у пациентов старших возрастных групп обусловлена возрастными изменениями в работе органов и систем, а также наличием фоновых заболеваний (Симаненков В.И. и др., 2021).

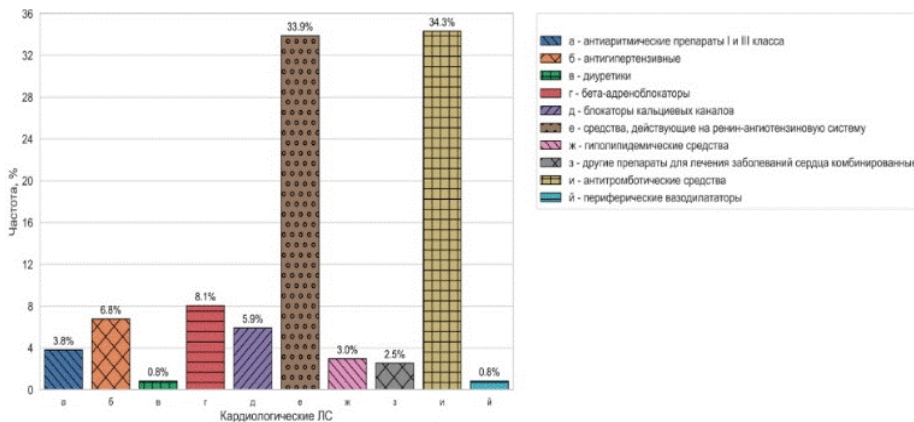


Рисунок 2 – Группы лекарственных препаратов, используемые в кардиологической практике, на которые зарегистрированы нежелательные реакции

Анализ гендерных характеристик показал, что женщины в возрасте от 60 до 75 лет чаще сталкиваются с побочными эффектами – в 36,0 % случаев. С другой стороны, специалисты зафиксировали наименьшее количество случаев НР у мужчин в возрасте до 44 лет и старше 91 года – всего 0,5 % (Рисунок 3).

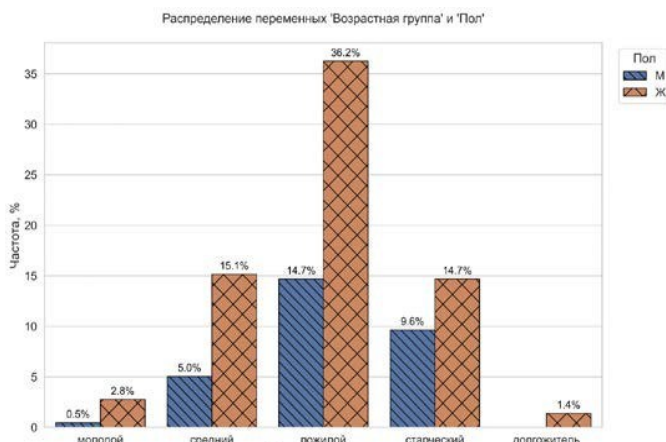


Рисунок 3 – Количество нежелательных реакций на лекарственные препараты в зависимости от пола и возраста пациентов (согласно классификации ВОЗ)

Часть СС содержала данные о НР у пациентов с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа – 4,6 %, хроническая болезнь почек – 2,5 % и ишемическая болезнь сердца – 1,2 % от общего числа сообщений (Рисунок 4). Эти данные свидетельствуют о том, что имеющиеся заболевания служат фактором риска развития НР при лечении ССП, а также указывают на важность мониторинга состояния пациентов при сопутствующих патологиях и необходимость дальнейших исследований в данной области.

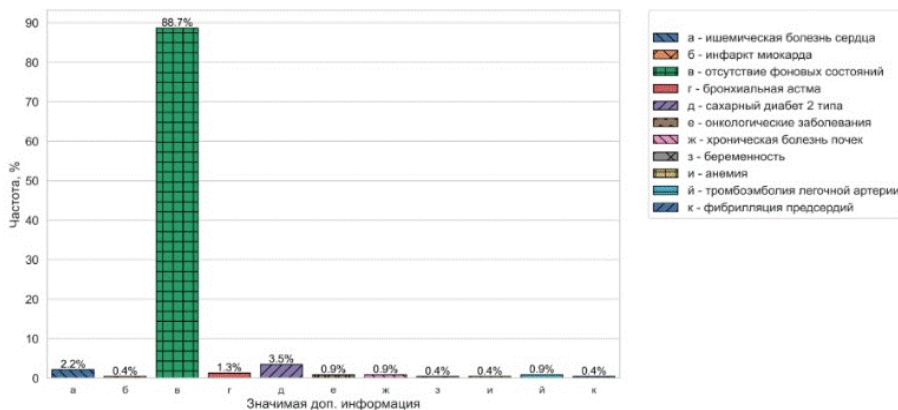


Рисунок 4 – Структура «фоновых» состояний/заболеваний при выявлении нежелательных реакций

Оценка достоверности информации играет важную роль в процессе принятия решений. Из проведенного исследования становится ясно, что большинство случаев НР на ЛС имеют доказательную природу. Из 236 СС в 150 (63,6 %) степень достоверности ПСС определялась вероятной, в 29 (12,3 %) – возможной и в 57 (24,2 %) – определенной. Критерии ПСС с развитием НР указывают на высокую степень причастности ССП к возникновению побочного эффекта (Рисунок 5).

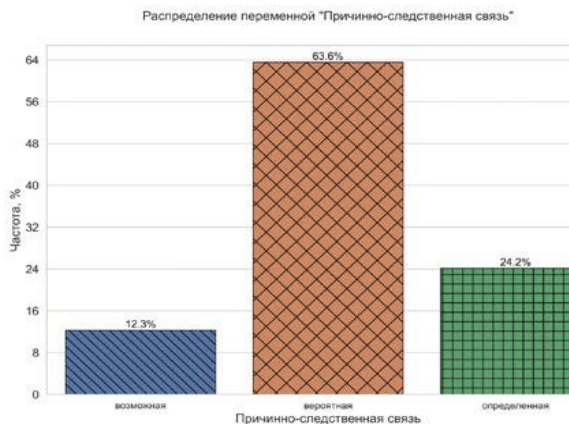


Рисунок 5 – Распределение нежелательных реакций по критериям причинно-следственной связи

НР распределились в соответствии с системно-органными классами. За-регистрированы дермато-аллергические проявления (20,6 %), иммунологические реакции (19,5 %) и неэффективность лекарственного препарата (14,1 %). Отмечена выраженная частота осложнений в системе крови и кроветворения (12,3 %), дыхательной системе (12,3 %), сердечно-сосудистой системе (9,0 %), пищеварительной системе (6,9 %), нервной системе (4,3 %), а также, в отдельных случаях, в эндокринной, скелетно-мышечной и мочевыделительной системах (Рисунок 6).

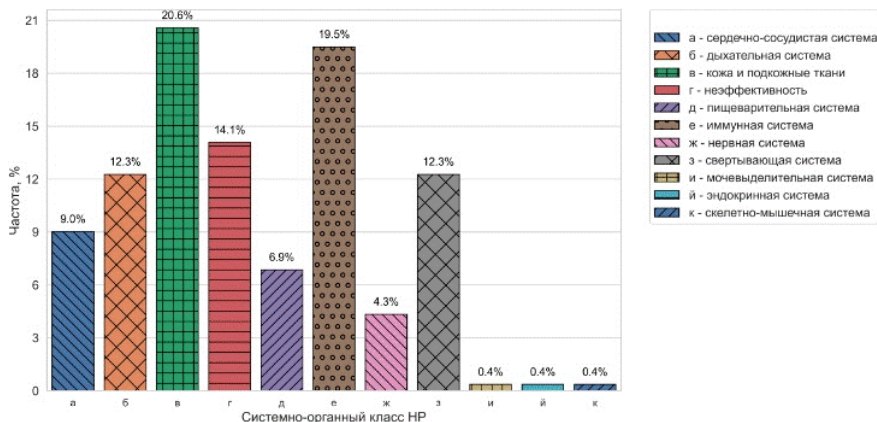


Рисунок 6 – Количество нежелательных реакций по системно-органным классам

Был проведен анализ взаимосвязи возраста и системно-органного класса НР на ЛП (однофакторный дисперсионный анализ по Уэлчу), который выявил значимые различия в возрасте в зависимости от категории системно-органного класса НР (Рисунок 7).

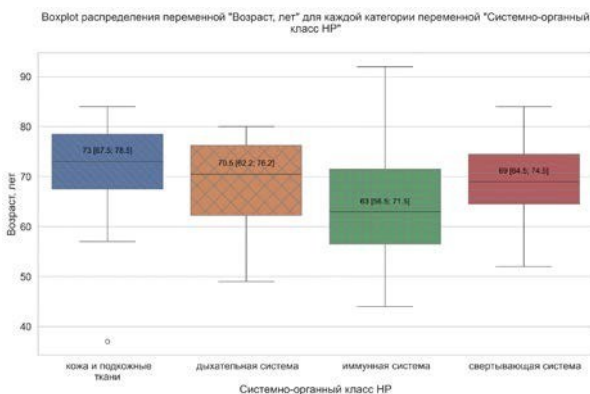


Рисунок 7 – Количество нежелательных реакций по системно-органным классам в зависимости от возраста

В ходе post-hoc анализа, проведенного с использованием t-критерия Уэлча с поправкой Бонферрони, была констатирована значимая разница между катего-

риями «иммунная система» и «дерматологические проявления» ($p=0.041$) с возрастными характеристиками пациентов.

Было установлено, что большинство пациентов с НР, связанными с ЛП кардиологического профиля, выздоровели без осложнений (81,0 % от общего числа случаев), что указывает на настороженность специалистов при фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. В 2,0 % случаев потребовались госпитализация и длительное лечение (Таблица 2).

Таблица 2 – Исход нежелательных реакций при приеме сердечно-сосудистых препаратов ($n=236$) у больных разного возраста

Вариант завершения НР	Возраст									
	18-44 ($n=7$)		45-59 ($n=44$)		60-75 ($n=112$)		76-90 ($n=54$)		91 и > ($n=3$)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Госпитализация и ее продление	0	0	0	0	2	1	2	1	0	0
Выздоровление без последствий	6	2,5	33	15	95	44	29	14	3	1
Состояние без динамики	1	0,5	1	0,5	6	3	11	5	3	1
Улучшение состояния	1	0,5	3	1,5	4	1,5	3	1,5	0	0
Неизвестно	0	0	1	0,5	3	1,5	2	1	0	0

Были изучены особенности действия антитромботических препаратов (антиагреганты, антикоагулянты). Анализировалось назначение следующих препаратов: клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, гепарин натрия, эноксапарин натрия, варфарин, ривароксабан, аписабан, дабигатрана этексилат. Для оценки связи между развитием нежелательной лекарственной реакции и полом пациента использовался точный тест Фишера. Определялась статистически значимая связь между приемом варфарина и гендерной принадлежностью пациентов ($p = 0.042$), с отношением шансов 5,42 и 95,0 % доверительным интервалом [1.11, 26.47] (Таблица 3).

Таблица 3 – Связь между приемом варфарина и гендерной принадлежностью пациентов

ЛС (МНН), предположительно вызвавшее НР	Мужчины	Женщины	Всего
	n (% отн. колонок)		
Варфарин	5 (45,5 %)	4 (13,3 %)	9 (22,0 %)
Остальное	6 (54,5 %)	26 (86,7 %)	32 (78,0 %)
Всего	11 (100,0 %)	30 (100,0 %)	41 (100,0 %)

Назначение варфарина пациентам мужчинам имеет в 5,42 раза больше шансов иметь негативные проявления по сравнению с теми, кому назначают дру-

гие антитромботические ЛП.

Установлено, что воспроизведенные ЛП составили 76,0 % (100 СС) от общего числа препаратов, брендированные ЛП – 24,0 % (31 СС) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение нежелательных реакций у брендированных и воспроизведенных препаратов

Брендированный/ Воспроизведенный	Частота	Процент
Воспроизведенный	99	76
Брендированный	32	24
Всего	131	100

Биномиальный тест показал, что тип препарата значимо определяет результат, $p < 0,001$. Значение размера эффекта g – Коэна предполагает, что разницу можно классифицировать как большую, $g = 0.26$. Эти результаты подчеркивают значительное преобладание дженериков в терапии у пациентов с нежелательными реакциями на антигипертензивные препараты.

При анализе данных установлено, что в 34,5 % СС, в которых в качестве причинного фактора указывался препарат, используемый в кардиологической практике, были допущены ошибки при назначении (Таблица 5).

Таблица 5 – Медицинские ошибки при назначении лекарственных препаратов

№	Вид ошибки	n=236	% от общего количества
1	Назначение по незарегистрированным показаниям	8	1,9
2	Назначение в дозах, отличающихся от рекомендованных	6	1,5
3	Назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций	13	3,1
4	Нарушение целостности неделимой лекарственной формы	11	2,3
5	Путь введения, не соответствующий рекомендованным	2	0,4

Наибольшее количество медицинских ошибок (38,9 %) было связано с применением антикоагулянтов. Весомый вклад в нерациональное применение внесло несоблюдение требований инструкций по медицинскому применению. Были зарегистрированы нарушение целостности неделимой лекарственной формы и некорректный путь введения ЛС. Использование лекарственных препаратов при наличии противопоказаний выявлено в 9,1 %. В 32,5 % случаев были использованы нерациональные комбинации.

Рассматривалось влияние работы клинического фармаколога в медицинских организациях на результативность курации по вопросам безопасности лечения пациентов разного возраста (Таблица 6). Для анализа данных был использован U-критерий Манна-Уитни, который показал, что средние ранги возрастных групп слабо, но значимо различались. В частности, Z-значение составило 2,74 ($n_1 = 79$, $n_2 = 130$), а уровень значимости был равен $p =$

0,006, указывая на статистически значимое различие. Размер эффекта оказался слабым с коэффициентом ранговой-бисериальной корреляции (RBC), равным 0,2. Наибольшая регистрация НР при курации клиническим фармакологом наблюдалась у пациентов старшего поколения.

Таблица 6 – Регистрация нежелательных реакций при курации клиническим фармакологом

	Да		Нет		Всего	
	№	Процент	№	Процент	№	Процент
Средний	9	11,4 %	35	26,9 %	44	21,1 %
Пожилой	44	55,7 %	67	51,5 %	111	53,1 %
Старческий	26	32,9 %	28	21,5 %	54	25,8 %
Всего	79	100,0 %	130	100,0 %	209	100,0 %

В рамках исследования был проведен дискриминантный анализ с целью распределения пациентов по возрастным группам на основе набора признаков, связанных с НР на ЛП (Рисунок 8).

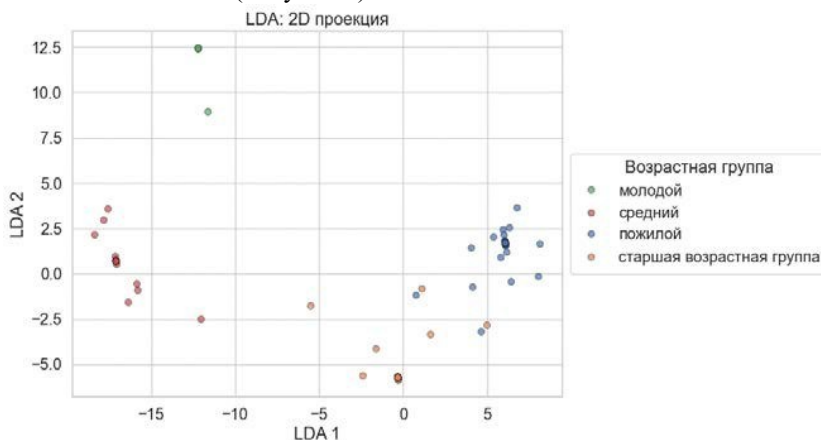


Рисунок 8 – Распределение наблюдений по различным возрастным категориям

Выделенные признаки: пол, вес, анамнестические данные, доза ЛП, вызвавшая НР, наличие в МО клинического фармаколога, оригинальный/дженерик, путь введения, сопутствующая лекарственная терапия, нарушение предписаний ИМП. Анализ показал точность классификации, составляющую 76,5 %. Этот график продемонстрировал, что возрастные группы отличаются по формирующим признакам, что подтверждает значимость выбранных переменных в классификации.

По первым трем каноническим переменным (нагрузка для первой канонической переменной – 60,4 %; для второй канонической переменной – 27,9 %) построен график (Рисунок 9) в трехмерном пространстве. Этот график позволяет визуализировать более детальное разделение возрастных групп и подтвердить наличие различий между ними.

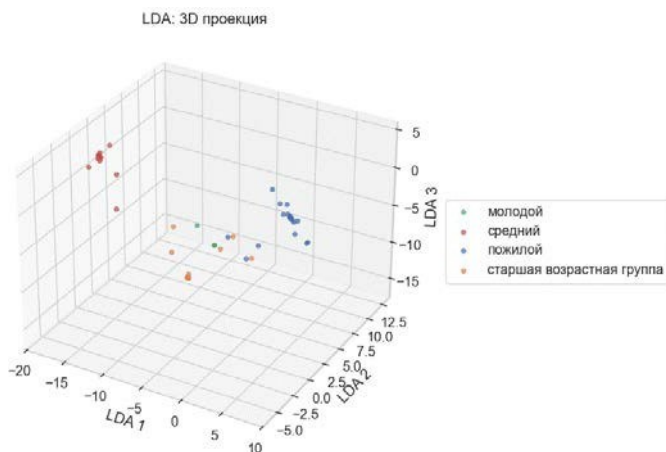


Рисунок 9 – Удаленность возрастных групп в зависимости от показателей

Использование статистической методики Махаланобиса для количественной оценки многомерной вариативности индивидуальных реакций на фармакотерапию показало, что молодые и средние возрастные группы демонстрируют существенно больший многомерный диапазон вариативности индивидуального ответа на терапию (среднее расстояние Махаланобиса 6,24), по сравнению со старшей возрастной группой (2,34) (Рисунок 10).

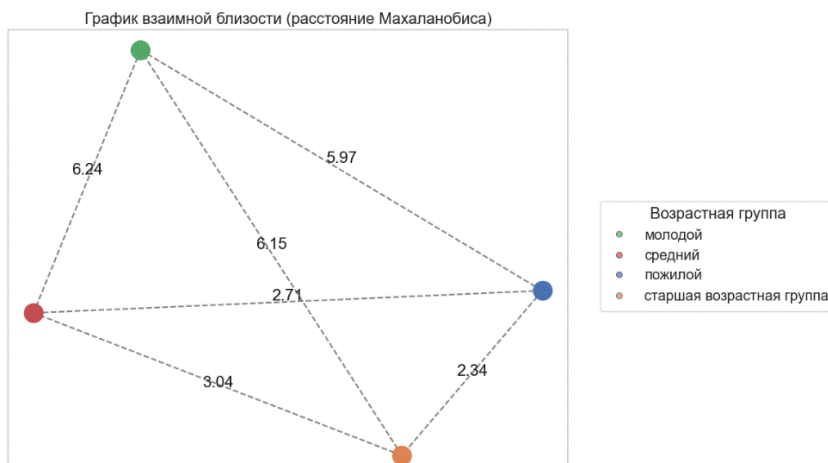


Рисунок 10 – Различия индивидуальных реакций между пациентами разного возраста

НР на фоне статинотерапии зафиксированы у пациентов в возрасте от 46 до 75 лет (средний возраст $62,5 \pm 13,4$), на долю женщин пришлось 58,3 % ($n = 7$).

В базе данных Регионального центра мониторинга безопасности ЛС ИО по указанным критериям было выявлено 25 СС о НР, которые возникли при off-label назначениях в детской кардиологии – 1,08 % от общего числа сообщений. Всего извещения о НР при off-label назначениях в детской кардиологии касались 15 групп препаратов по АТХ классификации. В 8 случаях (32,0 %) НР развивались у мальчиков, в 17 случаях (68,0 %) – у девочек. Наибольшее количество случаев НР зафиксировано у больных, возраст которых составил от 1 до 14 лет ($p < 0,05$).

Проблема применения ЛП в кардиологии у детей требует дальнейшего изучения. В настоящее время ряд ЛП, необходимых для терапии, противопоказан детям до 18 лет.

Проведенный анализ данных о НР, зарегистрированных при использовании ЛС, назначаемых при ССЗ, продемонстрировал, что информация о НР соответствует форме их представления в 80,0 %. Наиболее частый дефект заполнения – неполная информация о пациенте (неполная информация об анамнезе, отсутствовали данные о сопутствующей патологии – 86,8 %). Сроки репортирования сведений соблюдаются в 91,3 %.

Метод СС пригоден для выявления и определения причин развития предотвратимых НР, возникших в результате нерационального использования ЛС. (Литвиненко Т.С. и др., 2022; Наркевич И.А., и др., 2023, Матвеев А.В. и др., 2024).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелательные реакции становятся все более актуальной проблемой в связи с трудностью диагностики и сложностью ведения больных, которым жизненно необходимо продолжение фармакотерапии. Увеличение случаев возникновения НР коррелирует с появлением новых препаратов, которые, решая одну проблему, порождают другие. Применение ЛС в клинической практике связано с различными рисками. В данном контексте понятие «риск» ассоциировано с развитием НР.

Полученные в результате проведенных исследований данные дополняют современные представления о проведении фармакотерапии у пациентов, нуждающихся в персонифицированном лечении, и обуславливают необходимость внедрения рациональных методов и рабочих инструментов для всех участников лечебного процесса.

Для врача – работа с использованием Кокрейновских обзоров, клинических рекомендаций, общей информации по медицинскому использованию препаратов, соблюдение показаний, режимов дозирования лекарственных средств для исключения пагубного влияния на здоровье и благополучие пациентов.

Научно обоснована значимость назначения лекарственных средств off-label как самостоятельного фактора риска развития нежелательной лекарственной реакции вне зависимости от других индивидуальных характеристик. Представленные данные служат обоснованием для усиления контроля за off-label назначением препаратов сердечно-сосудистого действия.

Сопоставление профилей безопасности оригинальных и воспроизведенных кардиологических препаратов позволяет оптимизировать

выбор лекарственного средства с учетом фармакоэкономических аспектов.

Разработанный алгоритм контроля за фармакотерапией, интегрирующий данные о гендерной позиции, возрасте, коморбидности, особенностях off-label применения и многомерную вариативность ответа, позволяет повысить безопасность лечения на 15,0-20,0% за счет снижения числа нежелательных реакций и их тяжести.

Для клинического фармаколога – использование чек-листа, в котором зафиксированы: фармакологическая характеристика препарата; соответствие назначения клиническому диагнозу; учтены сопутствующие патологические состояния; определяется соответствие стандартам лечения; рациональность комбинаций; наличие правильности дозирования препарата; оценка соответствия режима дозирования лекарственных средств состоянию функционирования органов элиминации в зависимости от лабораторных показателей, риск кумуляции; методы определения контроля эффективности терапии; учет возможных нежелательных явлений; способы наблюдения за лекарственными осложнениями; рубрификация неблагоприятных реакций и варианты нивелирования осложнений.

Информирование о порядке фармаконадзора, видах нежелательных реакций, правилах их выявления и сроках репортирования данных необходимо регулярно проводить в каждой медицинской организации.

Основной клинический вывод диссертационной работы заключается в том, что многоаспектный и методологически обоснованный анализ неблагоприятных реакций на лекарственные препараты в кардиологической практике выявляет статистические закономерности, идентифицирует значимые медицинские ошибки и определяет персонализированный подход к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Среди всех спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства 22,0 % приходится на сердечно-сосудистые препараты, из которых антитромботические составляют 34,3 %, ингибиторы ангиотензин-альдостероновой системы – 33,9 %. Типы нежелательных реакций распределяются: предсказуемые (тип А) – 81,0 %; непредсказуемые (тип В) – 19,0 %.
2. В структуре клинических проявлений нежелательных реакций преобладают: дермато-аллергические проявления (19,9 %), реакции иммуноотропного характера (19,5 %) и отсутствие эффективности лекарственного препарата (14,1 %).
3. По оценке степени вероятности причинно-следственной связи возникновения события (шкала Наранжо) отмечено следующее распределение нежелательных реакций: вероятные – 63,6 %, определенные – 24,2 %, возможные – 12,3 %.
4. Установлено, что госпитализация и длительное лечение у пациентов с нежелательными реакциями, связанными с лекарственными препаратами кардиологического профиля, требовались в 2,0 % случаев.
5. По результатам дискриминантного анализа индивидуальные особенности пациента, пол, возраст, тяжесть основного и сопутствующего заболевания, тип лекарственного препарата (оригинальный/аналоговый) являются прогностическими признаками развития нежелательных лекарственных осложнений у пациентов старшей возрастной группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначения лекарственных препаратов, являющихся частой причиной нежелательных эффектов, должно осуществляться по строгим показаниям, в соответствии с Формуляром лекарственных препаратов конкретной медицинской организации.

2. При выявлении случаев лекарственных осложнений или неэффективности фармакотерапии заполнение карт-извещений должно проводиться с соблюдением регламента внесения данных в автоматизированную информационную систему Росздравнадзора.

3. Необходимо исключить одновременное применение лекарств со сходным механизмом действия и проводить коррекцию полипрагмазии.

4. Для снижения количества осложнений фармакотерапии необходим персонифицированный подход в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: назначение лекарственных препаратов с учетом патологического состояния пациента, наличия сопутствующих заболеваний, возраста, индекса массы тела, соблюдение суточного и курсового количества препаратов.

5. Внедрение алгоритмов по разграничению функциональных обязанностей по работе в системе фармаконадзора, включение обратной связи между участниками данной системы, формирование регистра серьезных реакций снизят количество осложнений лекарственной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кочкина, Е.О. «Off-label» назначение лекарственных препаратов в клинической практике / Е.О. Кочкина, А.А. Коновалова, Н.В. Верлан, И.Ю. Першина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию службы клинической фармакологии Иркутской области «Клиническая фармакология для медицинской практики». – Иркутск, 2022. – С. 13–17.
2. Коновалова, А.А. Биохимические показатели у пациентов с сахарным диабетом с сердечно-сосудистой патологией / А.А. Коновалова, Н.В. Верлан // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию службы клинической фармакологии Иркутской области «Клиническая фармакология для медицинской практики». – Иркутск, 2022. – С. 21–22.
3. Верлан, Н.В. Вопросы взаимодействия лекарств в геронтологии / Н.В. Верлан, В.Г. Дёмин, Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова и др. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию службы клинической фармакологии Иркутской области «Клиническая фармакология для медицинской практики». – Иркутск, 2022. – С. 23–25.
4. Бессонова, Л.О. «Фармаконадзор в медицинской организации» / Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова: Методические рекомендации для врачей / Иркутск, РИО ИГМАПО. – 2023. – 29 с.
5. Коновалова, А.А. Анализ данных контроля безопасности лекарственных средств / А.А. Коновалова // Материалы научно-практической конференции «Science. Research. Practice» (Наука. Исследования. Практика). – Санкт-Петербург, 2024. – С.6–10.
6. Кочкина, Е.О. Проблемные вопросы использования метода спонтанных сообщений при выявлении лекарственных нежелательных реакций у пациентов пожилого и старческого возраста / Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, Г.Н. Ковальская, Е.В. Катаманова, Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова // Успехи геронтологии. – 2024. – №

1. – С. 33–39. DOI: 10.34922/AE.2024.37.1-2.004.

7. Кочкина, Е.О. Фармакокинетика лекарств и реальная клиническая практика / Е.О. Кочкина, А.А. Коновалова, Н.В. Верлан, Л.О. Бессонова, Е.А. Булыгина, Е.В. Власенко, И.К. Демина // *Материалы научно-практической конференции Съезда терапевтов Иркутской области «Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области»*. – Иркутск, 2024. – С. 31–38.

8. Кочкина, Е.О. Лекарственная безопасность – ответственность каждого / Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, А.А. Коновалова и др. // *Материалы научно-практической конференции Съезда терапевтов Иркутской области «Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области»*. – Иркутск, 2024. – С. 38–40.

9. Верлан, Н.В. Нежелательные риски лекарственной терапии / Н.В. Верлан, Е.В. Катаманова, Е.О. Кочкина, Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова // *Иркутск: РИО ИГМАПО*, 2024. – 127 с.

10. Кочкина, Е.О. Возможности эффективного взаимодействия в системе фармаконадзора при регистрации лекарственных нежелательных реакций у пациентов старших возрастных групп / Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова // *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. – 2024. – № 4(37). – С. 79–87. DOI: 10.25587/2587-5590-2024-4-79-87.

11. Свидетельство о регистрации базы данных № 2024624514, Российская Федерация, «Извещения на неблагоприятные реакции лекарственных препаратов группы антикоагулянтов при их назначении в медицинских организациях Иркутской области в 2009-2023 гг. / А.А. Коновалова, Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина М.А. Алферова.

12. Кочкина, Е.О. Система фармаконадзора медицинских организаций: региональный опыт репортирования о нежелательных реакциях и новые требования Росздравнадзора / Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, А.А. Коновалова и др. // **Безопасность и риск фармакотерапии**. – 2025. – №13(3). – С. 324–332. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-490>.

13. Верлан, Н.В. Актуальные вопросы клинической фармакологии: анализ проблем использования лекарственных средств сердечно-сосудистого действия / Н.В. Верлан, А.А. Коновалова [и др.] // *Практическое пособие*. – 2025. – 72 с.

14. Кочкина, Е.О. Новые требования к сообщению данных в Росздравнадзор о нежелательных реакциях лекарственных средств / Е.О. Кочкина, Н.В. Верлан, А.А. Коновалова и др. // 119-я Межрегиональная научно-практическая конференция Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов. – Иркутск, 2025. – С. 23–25.

15. Верлан, Н.В. Социализация личности – необходимое звено профессионального медицинского обучения / Н.В. Верлан, Е.О. Кочкина, А.А. Коновалова и др. // *Современные проблемы науки и образования*. – 2025. – № 2. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.34010>

16. Верлан, Н.В. Новые направления работы по фармаконадзору. Фармаконадзор: анализ дефектов работы и рассмотрение новых требований. Результаты и ресурсы работы регионального фармаконадзора / Н.В. Верлан, Г.Н. Ковальская, Е.О. Кочкина, Л.О. Бессонова, А.А. Коновалова, И.В. Коробейников // **Acta biomedica scientifica**. – 2025.– №10(6). – С.178–187. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.6.19.

Список сокращений

АИС – автоматизированная информационная система;
АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация;
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ИМП – инструкция по медицинскому применению;
ЛП – лекарственный препарат;
ЛС – лекарственное средство;
МО – медицинская организация;
НР – нежелательная реакция;
ПСС – причинно-следственная связь;
СС – спонтанное сообщение;
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
ССД – сердечно-сосудистое действие;
ССП – сердечно-сосудистые препараты.