

ЭВЕРСТОВА А. А., БУБЯКИНА И. И., КУЗЬМИНА А. А., МАЛОГУЛОВА И. Ш., КЛИМОВА Т. М.

УДК 615.065

DOI: 10.20333/2500136-2020-5-77-80

Мониторинг безопасности лекарственных средств в Республике Саха (Якутия)

А. А. Эверстова^{1,2}, И. И. Бубякина^{1,2}, А. А. Кузьмина¹, И. Ш. Малогулова¹, Т. М. Климова^{1,3}¹Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск 677013, Российская Федерация²Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), Якутск 677000, Российская Федерация³Якутский научный центр Комплексных медицинских проблем, Якутск 677005, Российская Федерация

Цель исследования. Анализ частоты и характера нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в Республике Саха (Якутия), по данным автоматизированной информационной системы Росздравнадзора «Фармаконадзор».

Материал и методы. Для анализа использованы данные АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» по Республике Саха (Якутия) за период с 2014 по 2019 гг. Следует учитывать, что с 1 апреля 2019г. сбор данных осуществляется с использованием измененной формы извещения.

Результаты. За период 2014-2019 гг. зарегистрировано 300 сообщений (292 первичных и 8 повторных) о нежелательных реакциях и случаях терапевтической неэффективности лекарственных препаратов. По ведущему критерию серьезности в отношении жизни человека извещения содержали информацию о 20 случаях смерти пациентов, 60 случаях угрозы жизни, 1 случае инвалидности, 105 случаях госпитализации или удлинении ее сроков, 35 случаях развития клинически значимого события. Чаще всего в качестве возможных причин развития нежелательных реакций указывались противомикробные препараты и препараты для лечения заболеваний нервной системы.

Заключение. Частота репортирования о нежелательных реакциях или отсутствии терапевтического эффекта на лекарственные препараты в регионе оценена как недостаточная. Необходимо дополнительное обучение медицинских работников порядку осуществления фармаконадзора в медицинских организациях, правильному заполнению извещения, обеспечивающему полноту и качество сообщений.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств, нежелательные реакции, фармаконадзор, Республика Саха (Якутия), лекарственные средства, лекарственные препараты, критерий серьезности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Эверстова АА, Бубякина ИИ, Кузьмина АА, Малогулова ИШ, Климова ТМ. Мониторинг безопасности лекарственных средств в Республике Саха (Якутия). *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(5):77-80. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-77-80

Drug safety monitoring in the Republic of Sakha (Yakutia)

A. A. Everstova^{1,2}, I. I. Bubyakina^{1,2}, A. A. Kuzmina¹, I. Sh. Malogulova¹, T. M. Klimova^{1,3}¹Medical institute of North-Eastern Federal University named M.K. Ammosov, Yakutsk 677013, Russian Federation²Ministry of Health care of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk 677000, Russian Federation³Yakut Scientific Center of complex medical problems, Yakutsk 677005, Russian Federation

The aim of the research is analysis of frequency and nature of adverse reactions during the use of drugs in the Republic of Sakha (Yakutia) according to automated information system of Russian Federal Service for Surveillance in Healthcare “Pharmacovigilance” (Roszdravnadzor “Pharmakonadzor”).

Material and methods. Data from the AIS Roszdravnadzor “Pharmakonadzor” in the Republic of Sakha (Yakutia) for the period from 2014 to 2019 were used for the analysis. It should be noted that since April 1, 2019 data collection is carried out using the modified notification form.

Results. For the period of 2014-2019 300 reports (292 primary and 8 repeated) on adverse reactions and cases of therapeutic ineffectiveness of drugs were registered. According to the leading criterion concerning person's life severity, there were notifications on 20 deaths of patients, 60 life-threatening cases, 1 case of disability, 105 cases of hospitalization or prolongation of its terms, 35 clinically significant event cases. It was noted, that mainly, antimicrobial drugs and drugs for nervous system treatment caused adverse reactions.

Conclusion. Report frequency on drugs adverse reactions or lack of therapeutic effect in the region was assessed as insufficient. There should be additional training for medical workers on the procedure for implementing pharmacovigilance in medical organizations, correct notification filling, which ensures reports completeness and its quality.

Key words: drugs safety, adverse reactions, pharmacovigilance, Republic of Sakha (Yakutia), drugs, pharmaceutical products, criterion of severity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Everstova AA, Bubyakina II, Kuzmina AA, Malogulova ISH, Klimova TM. Drug safety monitoring in the Republic of Sakha (Yakutia). *Siberian Medical Review.* 2020; (5):77-80. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-77-80

Введение

Безопасность лекарственных средств является важной проблемой общественного здравоохранения. Нежелательные реакции (НР) могут возникать при приеме любых лекарственных препаратов (ЛП). Они могут быть обусловлены действием самого препара-

та, нерациональным применением, индивидуальной реакцией пациента, нарушениями при производстве, хранении, транспортировке, неэквивалентностью воспроизведенных препаратов, наличием фальсификатов и контрафактной продукции. Во всем мире НР при применении лекарственных средств являются одной

из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Так, в обзоре результатов эпидемиологических исследований частоты НР в Европе было показано, что НР являлся причиной госпитализации в среднем в 3,5% случаев, а 10% госпитализированных пациентов испытывали НР в период лечения [1]. По оценке специалистов НР ежегодно приводят к 100,8-197,0 тыс. смертей в Евросоюзе [2]. В США, по данным статистики смертности за 1999-2006гг., 0,08-0,12 случаев смерти на 100 000 населения были связаны с неблагоприятным воздействием лекарственных препаратов при терапевтическом применении [3]. В России частота НР у пациентов стационара составляет около 10% (у пациентов хирургического профиля - 7%, акушерско-гинекологического и терапевтического профилей - 12%) [4].

С целью разработки мер предупреждения НР создана международная система мониторинга безопасности лекарственных средств, называемая фармаконадзор. По определению ВОЗ это «наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением неблагоприятных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными средствами». В Российской Федерации сбор и анализ информации о случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению ЛП, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях, об особенностях взаимодействия ЛП осуществляется через автоматизированную информационную систему Росздравнадзора «Фармаконадзор» (АИС Росздравнадзора). С 1 апреля 2019г. данная база, основанная на международном формате Совета по гармонизации ICH E2B (R3), совмещает в себе 2 ранее работавшие базы данных «Фармаконадзор» и «МКИЛС» АИС Росздравнадзора (информационное письмо Росздравнадзора от 29.03.2019 № 01И-841/19).

Эффективность системы мониторинга безопасности зависит от активности и грамотности всех участников оборота лекарственных средств. В связи с этим анализ информации о НР в каждом регионе может помочь не только оценить ситуацию по распространенности этого явления, но и определить мероприятия по улучшению выявления и качества регистрации случаев НР.

Целью исследования являлся анализ частоты и характера нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов в Республике Саха (Якутия) по данным автоматизированной информационной системы Росздравнадзора «Фармаконадзор».

Материал и методы

Для анализа использованы данные АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» по Республике Саха (Якутия) за период с 2014 по 2019 г. Следует учитывать, что с 1 апреля 2019г. сбор данных осуществляется с использованием измененной формы извещения.

Результаты и обсуждение

За период с 2014 по 2019гг. в АИС «Фармаконадзор» Росздравнадзора региона зарегистрировано 300 сообщений (292 первичных и 8 повторных) о побочных действиях, нежелательных реакциях и случаях терапевтической неэффективности ЛП. За анализируемый период количество первичных сообщений увеличилось с 24 до 92 в год (табл.1). Минимальное количество сообщений, при котором система мониторинга может быть эффективной, должно составлять по критериям ВОЗ не менее 100 на 1 млн человек. С учетом того, что население региона около 1 млн, следует считать количество сообщений о НР на лекарственные препараты в регионе недостаточным. В среднем по Российской Федерации количество сообщений о НР за 2017-2018 гг. составило 195 на 1 млн, по регионам наблюдается существенная вариабельность [5].

В базе данных имеется информация о НР или случаях неэффективности ЛП развившихся у 183 женщин и 104 мужчин, в 5 случаях не указан пол пострадавших. В том числе НР развилась у 3 беременных женщин, в 1 случае исходом была смерть, в 1 – угроза жизни и госпитализация, в 1 – клинически значимое событие. В 20 случаях НР наблюдались у детей, в 44 случаях – у лиц 65 и старше лет. В 8 из 292 случаев были повторные сообщения о НР, из них в одном случае исходом была смерть пациента. В 69 сообщениях в качестве подозреваемого препарата были указаны 2 и более лекарственных средства.

В таблице 1 представлена частота первичных сообщений о НР и их распределение в соответствии с критериями серьезности реакции. При этом следует учитывать, что в части сообщений были указаны более одного критерия серьезности. Если рассматривать частоту НР по ведущему критерию серьезности в отношении жизни человека, то в рассматриваемых случаях НР у 292 человек сопровождалась смертью пациента в 20 случаях (из них 1 случай смерти при повторной НР), угрозой жизни – в 60, инвалидностью в 1, госпитализацией или удлинением ее сроков в 105, развитием клинически значимого события в 35 случаях, соответственно. В 23 случаях сообщалось об отсутствии эффекта препарата.

В 61% сообщений содержалась информация о НР, возникшем во время стационарного лечения, в 34% – при амбулаторном лечении, в 4,6% – самолечении. Отправителями извещения в 86% случаев были медицинские организации, в 13% – производители ЛС, в 1% случаев – Росздравнадзор и другие организации. Наибольшее количество сообщений поступило от ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи» (75) и ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр Фтизиатрия» (174).

Таблица 1

Распределение первичных сообщений о нежелательных реакциях в соответствии с критериями серьезности и исходами

Table 1

Distribution of primary adverse reaction reports according to the severity and outcome criteria

Показатель	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Всего
Количество сообщений	19	24	28	63	66	92	292
Критерий серьезности							
Смерть	1	2	2	8	6	0	19
Угроза жизни	4	4	5	19	15	13	60
Госпитализация или ее продление	3	2	8	28	35	47	123
Инвалидность	1	0	0	0	0	0	1
Врожденные аномалии	0	0	0	0	0	0	0
Клинически значимое событие	0	0	0	2	31	58	91
Не применимо	9	15	13	13	8	7	65
Нет данных	3	1	1	3	0	0	8
Исход							
Выздоровление без последствий	2	7	5	12	8	10	44
Улучшение состояния	5	5	8	25	17	44	104
Состояние без изменений	5	1	2	5	7	15	35
Выздоровление с последствиями	0	1	0	1	0	0	2
Смерть	1	2	2	8	6	0	19
Неизвестно	6	8	6	5	0	19	44
Не применимо	0	0	4	5	28	4	41
Нет данных	0	0	1	2	0	0	3

Таблица 2

Спектр лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии нежелательных реакций, по анатомо-терапевтической-химической классификации

Table 2

Spectrum of drugs suspected of developing adverse reactions, according to anatomical, therapeutic and chemical classification

Класс анатомо-терапевтической-химической классификации	Количество препаратов	
	n	%
Код А: Препараты, влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ	31	7,3
Код В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь	44	10,4
Код С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	20	4,7
Код D: Препараты для лечения заболеваний кожи	2	0,5
Код G: Препараты для лечения заболеваний урогенитальных органов и половые гормоны	2	0,5
Код Н: Гормональные препараты для системного использования (исключая половые гормоны)	7	1,7
Код J: Противомикробные препараты для системного использования	197	46,5
Код L: Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	38	9,0
Код М: Препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы	16	3,8
Код N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы	54	12,7
Код Р: Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	1	0,2
Код R: Препараты для лечения заболеваний респираторной системы	9	2,1
Код S: Препараты для лечения заболеваний органов чувств	0	0,0
Код V: Прочие лекарственные препараты	3	0,7
Всего	424	100

Всего в 300 сообщениях имелись записи о 424 лекарственных препаратах, которые были представлены 137 международными непатентованными наименованиями (185 торговых названий). Наиболее часто в качестве ЛП, подозреваемых в развитии НР, были указаны лекарственные средства следующих групп (табл.2):

-Код J: Противомикробные препараты для системного использования

-Код N: Препараты для лечения заболеваний нервной системы

Код В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь

Подобная структура ЛП наблюдалась и в других отечественных и зарубежных исследованиях [6, 7, 8].

Анализ степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство-НР» по данным за 2014-2018 гг. показал, что в 205 первичных и повторных сообще-

ниях, НР была оценена по критериям ВОЗ [9] как «определенная» в 15 случаях, «вероятная» - в 29, «возможная» - в 26, «сомнительная» - в 3, «условная» - в 3, «неклассифицируемая» - в 6, оценка отсутствовала в 123 случаях.

Заключение

Таким образом, анализ сообщений в АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» показал, что частота репортирования о нежелательных реакциях или отсутствии терапевтического эффекта на лекарственные препараты в Республике Саха (Якутия) остается недостаточной. Выявленные нежелательные реакции сопровождались клинически, социально и экономически значимыми последствиями. Чаще всего в качестве возможных причин развития нежелательных реакций указывались противомикробные препараты и препараты для лечения заболеваний нервной системы.

Необходимо дополнительное обучение медицинских работников порядку осуществления фармаконадзора в медицинских организациях, правильному заполнению извещения о НР, обеспечивающему полноту и качество сообщений.

Литература / References

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Safety*. 2015; 38 (5): 437–453. DOI: 10.1007/s40264-015-0281-0
2. European Commission. Proposal for a regulation amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use. Regulation (EC) No 726/2004. Impact assessment. 2008; I (December): 12 p.
3. Shepherd G, Mohorn Ph, Yacoub K, May DW. Adverse Drug Reaction Deaths Reported in United States Vital Statistics, 1999–2006. *Pharmacotherapy*. 2012; 46 (2): 169–175. DOI: /10.1345/aph.1P592
4. Слюсар ОИ, Качалов АБ, Рыжкова МВ, Слюсар ИБ. Методический подход к оценке лекарственной безопасности, эффективности и неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. *Здоровье и образование в 21 веке*. 2018; 20 (3): 112–17. [Slyusar OI., Kachalov AB, Ry'zhkova MV, Slyusar IB. Methodologies for assessing drug safety, effectiveness and adverse drug reactions. *Zdorov'e i Obrazovanie v 21 Veke*. 2018; 20 (3): 112–17. (In Russian)] DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-3-112-117
5. Глаголев СВ. Российский фармаконадзор в условиях нового регулирования – итоги двух лет и перспективы. *Remedium*. 2019; (3): 8–14. [Glagolev S.V. Russian pharmacovigilance in a newly regulated environment: two-year results and prospects. *Remedium*. 2019; (3): 8–14. (In Russian)]
6. Титова АР, Асецкая ИЛ, Поливанов ВА, Зырянов СК. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2017; (3): 43–52. [Titova AR, Aseczkaya I.L, Polivanov VA, Zy`ryanov SK. Pharmacoepidemiological study of the safety of drug use in

children by analyzing the Russian database of spontaneous reports. *Good Clinical Practice*. 2017; (3): 43–52. (In Russian)]

7. Rosli R, Ming LCh, Aziz N, Manan MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLoS One*. 2016; 11 (6): DOI: 10.1371/journal.pone.0155385
8. Baniyasi S, Fahimi F, Shalviri G. Developing an Adverse Drug Reaction Reporting System at a Teaching Hospital. *Basic and clinical pharmacology and toxicology*. 2008; 102 (4):408–411. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00217.x
9. Management Sciences for Health and World Health Organization. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. 2007. Accessed August 10, 2020. https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/04-PG_Dug-Safety_final-08.pdf?ua=1

Сведения об авторах

Эверстова Анастасия Аркадьевна, доцент кафедры фармакологии и фармации Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, главный специалист Департамента организации медицинской помощи населению Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия); адрес: Российская Федерация, 677013 г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79841125449; e-mail: anastasia.everstova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-1199>

Бубякина Инга Ивановна, доцент кафедры фармакологии и фармации Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, главный специалист Департамента организации медицинской помощи населению Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия); адрес: Российская Федерация, 677013 г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79142856575; e-mail: ingabubyakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0432-9586>

Кузьмина Ариана Афанасьевна, канд. фарм.наук, зав. кафедрой фармакологии и фармации Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677013 г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79246624988; e-mail: aakuzmina63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5220-0766>

Малоголова Ирина Шамильевна, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и фармации Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677013 г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79141101103; e-mail: proserin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0687-7949>

Климова Татьяна Михайловна, к. м.н., доцент кафедры фармакологии и фармации Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, старший научный сотрудник Отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Якутского научного центра комплексных медицинских проблем; адрес: Российская Федерация, 677013 г. Якутск, Ойунского 27; тел.: +79142336724; e-mail: biomedyk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2746-0608>

Author information

Anastasia A. Everstova, Associate Professor of the Department of pharmacology and pharmacy, Medical institute of North-Eastern federal university named M.K. Ammosov; Chief Specialist of the Department for Organization of Medical Care of the Ministry of Health Care of the Republic of Sakha (Yakutia); Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677013; Phone: +79142753800; e-mail: anastasia.everstova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8045-1199>

Inga I. Bubiakina, Assistant Professor of the Department of pharmacology and pharmacy, Medical institute of North-Eastern federal university named M.K. Ammosov; Chief Specialist of the Department for Organization of Medical Care of the Ministry of Health Care of the Republic of Sakha (Yakutia); Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677013; Phone: +79142856575; e-mail: ingabubyakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0432-9586>

Ariana A. Kuzmina, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of Department of Pharmacology and Pharmacy at Medical Institute of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677013; Phone: +79246624988; e-mail: aakuzmina63@gmail.com, <http://0000-0001-5220-0766>

Irina Sh. Malogulova, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of Department of Pharmacology and Pharmacy at Medical Institute of the M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation 677013; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation, 677013; Phone: +79141101103; e-mail: proserin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0687-7949>

Tatiana M. Klimova, Cand.Med.Sci., Associate Professor at the Department of pharmacology and pharmacy, Medical institute of North-Eastern federal university named M.K. Ammosov; senior Researcher, Yakut Scientific Center of complex medical problems. Yakutsk, Russia; Address: 27, Oyunsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677013; Phone: +79142336724; e-mail: biomedyk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2746-0608>

Дата поступления: 16.09.2020

Дата рецензирования: 29.09.2020

Принята к печати: 05.10.2020

Received 16 September 2020

Revision Received 29 September 2020

Accepted 05 October 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.