

УДК 615.015.2:615.065

О.Ю. Городнича¹, А.Б. Зіменковський¹, О.В. Матвеева²**ДОСЛІДЖЕННЯ БАЗИ СПОНТАННИХ ПОВІДОМЛЕНЬ
ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЯК ВАЖЛИВОГО ІНФОРМАЦІЙНОГО РЕСУРСУ
ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ЛІКОВИХ ВЗАЄМОДІЙ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації,
м. Львів, Україна

Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»²,
м. Київ, Україна

e-mail: oxana_gor@mail.ru

Резюме: Проведено аналіз спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів у ракурсі потенційних лікових взаємодій. У табличному форматі стандартизовано клінічні прояви побічних реакцій лікарських засобів, що виникали при застосуванні деяких лікових комбінацій. Здійснено статистичне порівняльне дослідження щодо виникнення серйозних побічних реакцій та необхідності застосування додаткових ліків для їх корекції чи усунення залежно від наявності у схемах фармакотерапії потенційних лікових взаємодій.

Ключові слова: повідомлення про побічні реакції лікарських засобів, лікові взаємодії, ускладнення фармакотерапії

Вступ. Кількість побічних реакцій (ПР) лікарських засобів (ЛЗ) невпинно зростає через неналежне призначення ліків, ігнорування лікарями інформації, зазначеної в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) ЛЗ, неврахування даних алергоанамнезу тощо^{2,9,16}. Зокрема, у Марокко 36% випадків появи ПР пов'язані із некоректним призначенням ЛЗ та 34% із їх невірним застосуванням⁸.

Результати сучасних досліджень свідчать про вагомий роль системи фармакологічного нагляду (ФН) у вивченні та визначенні медикаментозних помилок застосування ЛЗ, значну частку (до 59%) серед яких складають лікові взаємодії (ЛВ), що пояснюється переважно поліпрагмацією, поліморбідністю, безвідповідальним самолікуванням тощо^{5-8,12,17}.

Вивчають ЛВ, зокрема їх можливі клінічні прояви, у дослідженнях *in vitro*, аналізуючи окремі клінічні випадки, а також порівнюючи фармакокінетичні показники ліків, прийнятих здоровими добровольцями у вигляді монотерапії та у комбінаціях із іншими ЛЗ^{14,17}. Однак, роль цих досліджень, як правило, доволі обмежена, що пояснюється, перш за все, контроверсійністю отриманих

результатів, для підтвердження чи спростування яких слід проводити рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження^{14,17}. Останні через певну витратність не кожна країна і не кожен виробник ліків можуть собі дозволити.

Усе вищезазначене визначило необхідність пошуку альтернативних джерел для вивчення ЛВ¹⁷. Як засвідчили результати аналізу сучасних доступних інформаційних потоків, таким ресурсом є бази спонтанних повідомлень (П) про ПР ЛЗ, що підтверджується низкою досліджень, проведених у США та країнах Європи. Зокрема, у США встановлено, що комбінація топірамаат-вальпроева кислота небезпечна через можливість розвитку гіпотермії, а при поєднаному прийманні варфарину та ципрофлоксацину зростає ризик виникнення важких коагулопатій^{11,13}. Результати аналізу бази спонтанних П про ПР ЛЗ у Нідерландах показали, що одночасне застосування пероральних контрацептивів та ітраконазолу небезпечно через зростання ризику виникнення кровотеч¹⁵. В Італії, де за роки діяльності системи ФН зібрано понад 45 тис. П, встановлено, що ЛВ були причиною 2,6% усіх відрепортованих ускладнень

фармакотерапії (ФТ) і виникали у 6,5% пацієнтів при застосовуванні щонайменше 2-х ЛЗ¹². Результати дослідження, проведеного у Хорватії, засвідчили про наявність причинно-наслідкового зв'язку між зафіксованими клінічними проявами ПР та ЛВ у 7,8% П⁵. Одним із регіональних центрів ФН Франції вивчались ускладнення ФТ, пов'язані з ЛВ антидепресантів групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Згідно результатів цього дослідження, 41% аналізованих ПР – це насправді клінічний прояв ЛВ за участю ЛЗ зазначеної ФТ групи¹⁷. За результатами аналізу бази спонтанних П про ПР ЛЗ ВООЗ (*VigiBase*) було сформовано перелік 31-ї комбінації ЛЗ–ЛЗ та описано найчастіші прояви їх взаємодії¹⁰. Таким чином, усе вищенаведене, а також доволі обмежена кількість подібних досліджень в Україні, визначили актуальність та мету нашої роботи.

Метою дослідження було проведення аналізу сучасної національної бази спонтанних П про ПР ЛЗ України як важливого інформаційного ресурсу для вивчення ЛВ.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були: спонтанні П про ПР ЛЗ у вагітних (n=127), що надійшли до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» протягом 2011 р.; ІМЗ ЛЗ¹. Використано методи: системний, інформаційного пошуку, аналізу наукової інформації, систематизації та моделювання. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми «*Statistica v8.0*» (*Stat Soft Inc., USA*). Вид статистичного розподілу кількісних даних визначали за тестом Шапіро-Уїлка. Для порівняння 2-х груп за категоріальними змінними застосовували критерій χ^2 Пірсона (із поправкою Йетса для дихотомічних шкал) або точний критерій Фішера залежно від кількості очікуваних частот категоріальних ознак, за кількісними змінними – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Результати вважались достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Залежність між показниками шкал різних категоріальних ознак та кількістю потенційних ЛВ встановлювали за допомогою модуля аналізу відповідностей програми «*Statistica v8.0*».

Дослідження не виконувалось на замовлення жодних організацій та фізичних осіб і не передбачало цільового фінансування.

Конфлікт інтересів у ході виконання дослідження – відсутній.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного нами дослідження засвідчили, що серед 127-ми аналі-

зованих спонтанних П про ПР ЛЗ застосовування щонайменше 2-х ЛЗ зазначено у 107 (84,3%) П. Однак, реалізація поставлених метою дослідження завдань передбачала формування переліку П про ПР ЛЗ (n=73), у яких ідентифіковано ЛВ. Для зручності проведення наступних етапів роботи отримана вибірка П була позначена як група А. Решта, 34 П про ПР ЛЗ, у яких не ідентифіковані ЛВ, сформували групу В.

Описова статистика кількісних даних стосовно віку пацієнок та кількості призначених ЛЗ у групах А та В наведена у форматі «коробкових графіків із вусами» (рис. 1, 2).

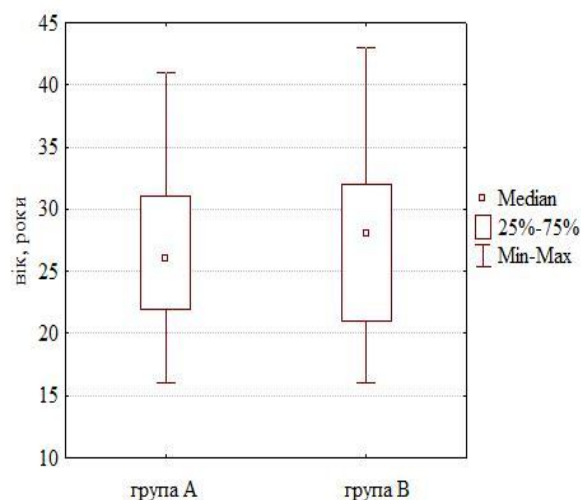


Рис. 1. «Коробковий графік із вусами» віку пацієнок у групах А та В

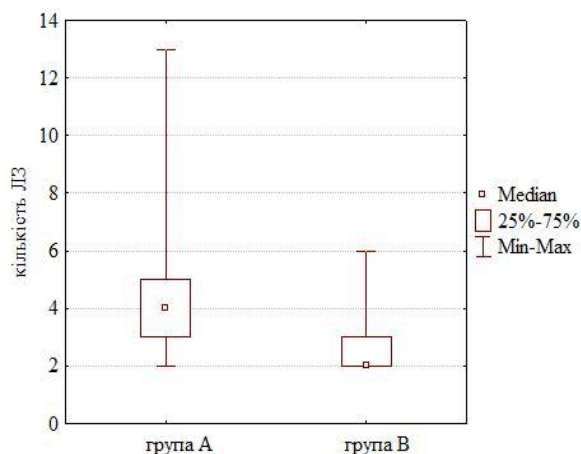


Рис. 2. «Коробковий графік із вусами» кількості призначених ЛЗ у групах А та В

Середня кількість призначених ЛЗ у групах А та В склала $4,30 \pm 2,23$ та $2,68 \pm 0,98$ ліків, а середній вік пацієнок $26,96 \pm 6,08$ та $27,53 \pm 6,63$ років відповідно.

Результати порівняльного статистичного аналізу досліджуваних груп П про ПР ЛЗ за

вищезазначеними показниками засвідчили про статистично достовірну відмінність 2-х груп за кількістю призначених ліків ($U=587$, $p<0,05$) та відсутність відмінностей за віком ($U=1174$, $p>0,05$).

У подальшому ми дослідили частоту виникнення серйозних ПР та необхідність застосування додаткової ФТ для усунення чи корекції ПР ЛЗ у групах А та В (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Розподіл частоти виникнення серйозних ПР у П про ПР ЛЗ (n=107)

Група П про ПР ЛЗ	П, у яких зафіксовано серйозні ПР, к-сть (%)	П, у яких зафіксовано не серйозні ПР, к-сть (%)	Загальна к-сть П
А	12 (16,4)	61 (83,6)	73
В	3 (8,8)	31 (91,2)	34
Всього	15	92	107

Таблиця 2. Розподіл випадків призначення додаткових ЛЗ для корекції чи усунення ускладнень ФТ у П про ПР ЛЗ (n=107)

Група П про ПР ЛЗ	П, у яких проводилась додаткова ФТ, к-сть (%)	П, у яких не проводилась додаткова ФТ, к-сть (%)	Загальна к-сть П
А	55 (75,3)	18 (24,7)	73
В	14 (41,2)	20 (58,8)	34
Всього	69	38	107

Як засвідчили результати проведеного нами дослідження, серйозні ПР виникли у 16,4% П групи А та 8,8% П групи В. Таким чином, кількість серйозних ПР переважала у схемах ФТ із щонайменше одною виявленою потенційною ЛВ, однак відмінність між групами А та В за кількістю серйозних ПР є статистично недостовірною ($p>0,05$).

Разом із тим, частота призначення додаткової ФТ значно переважала у групі А і склала 75,3% П vs 41,2% П у групі В.

Отож, у разі виникнення ускладнень ФТ при застосуванні кількох ЛЗ, між якими можливі ЛВ, необхідність додаткового медикаментозного лікування виникала частіше порівняно із тими комбінаціями ЛЗ-ЛЗ, де потенційні ЛВ відсутні, що підтверджується

статистично ($\chi^2=10,38$, $p<0,05$). Гістограми розподілу цих частот наведені на рис. 3.

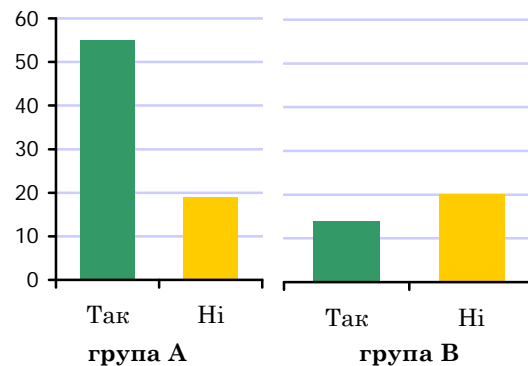


Рис. 3. Розподіл частоти застосування додаткової ФТ у групах А та В

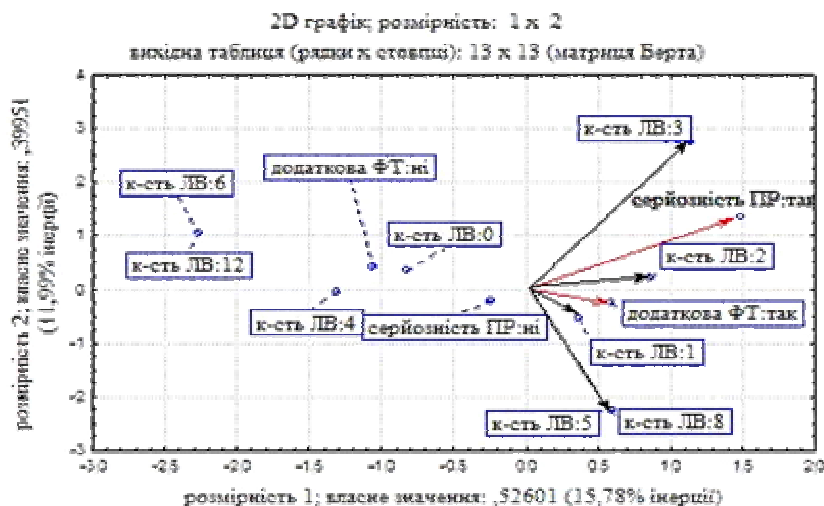


Рис. 4. Двовимірне наведення результатів аналізу відповідностей

Наступним етапом нашої роботи було встановлення залежності між показниками шкал різних категоріальних ознак та кількістю потенційних ЛВ шляхом проведення багатовимірної аналізу відповідностей, результати якого наведені у форматі 2D графіка на рис. 4. Як видно з рисунка, серйозність ПР ЛЗ тісно пов'язана з 2-ма та 3-ма ЛВ і значно рідше поєднується з такою кількістю ЛВ як 1, 5 та 8.

Необхідність застосування додаткових ліків найчастіше виникала при наявності у схемах ФТ 1-ї або 2-х ЛВ, рідше – 3-х і більше.

Загалом у 73-х П виявлено 141 потенційну ЛВ, із них 40,4% – це фармацевтичні взаємодії (ФВ), що виникають при змішуванні кількох ЛЗ у одному флаконі чи шприці. Решта, 59,6% ЛВ належать до фармакокінетичних та фармакодинамічних ЛВ.

У подальшому верифіковані ЛВ були оцінені як доцільні (n=9), недоцільні (n=103) та небезпечні (n=29) (рис. 5).

Доцільні ЛВ – це комбінації ЛЗ–ЛЗ, поєднане застосування яких призводить до підвищення терапевтичного ефекту, скорочення терміну лікування тощо^{3,4}. Недоцільні ЛВ – комбіноване застосування ЛЗ, що може кіль-

кісно чи якісно змінювати кінцевий терапевтичний ефект.

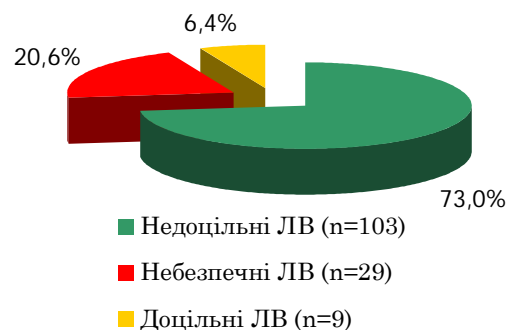


Рис. 5. Розподіл кількості ідентифікованих ЛВ на доцільні, недоцільні та небезпечні

Особливої уваги, на нашу думку, заслуговують небезпечні ЛВ, тобто ті, наслідки яких можуть призвести до госпіталізації, продовження її термінів, тимчасової непрацездатності, загрозливих для життя станів чи смерті пацієнта^{3,4}. У аналізованих П про ПР ЛЗ виявлено 29 небезпечних ЛВ, які наведені у табл. 3.

Таблиця 3. Небезпечні потенційні ЛВ (n=29)

№ з/п	Можливий результат ЛВ	ЛЗ №1 (ФТ група)	ЛЗ №2 (ФТ група)	К-сть ЛВ, (%)
1.	Кровотеча	Ацетилсаліцилова кислота (антиагрегант)	Дипіридабол (антиагрегант)	14 (48,3)
		Ацетилсаліцилова кислота (антиагрегант)	Дексаметазон (ГКС* для системного застосування)	
		Гепарин (антикоагулянт)	Цефоперазон, цефуросим (цефалоспорини)	
		Глутаргін (амінокислота)	Ацетилсаліцилова кислота, дипіридабол (антиагреганти)	
		Декскетопрофен (НПЗЗ**)	Кеторолак (НПЗЗ**)	
		Декскетопрофен, кетопрофен (НПЗЗ**); метамізол натрію (анальгетик-антипіретик)	Цефтріаксон, цефуросим (цефалоспорини)	
		Дипіридабол (антиагрегант)	Цефепім, цефтріаксон (цефалоспорини)	
2.	Утворення преципітатів кальцію***	Цефтріаксон (цефалоспорин)	Кальцію глюконат (ЛЗ кальцію); розчин Рінгера (розчин для корекції порушень електrolітного балансу); реосорбілакт (електроліти у комбінації з іншими ЛЗ)	6 (20,7)
3.	Гіпокаліємія	Гексопреналін (стимулятор β ₂ -адренорецепторів)	Дексаметазон (ГКС* для системного застосування)	3 (10,4)
4.	Утворення осаду в шприці/флаконі***	Дипіридабол (антиагрегант)	Інші ін'єкційні ЛЗ	2 (6,9)
5.	↑ нефротоксичності та нейротоксичності	Амікацин (аміноглікозид)	Кеторолак (НПЗЗ**)	1 (3,4)

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
6.	Виникнення чи прогресування серцевої недостатності	Ніфедипін (блокатор Ca ²⁺ каналів)	Пропранолол (неселективний блокатор β-адренорецепторів)	1 (3,4)
7.	Судоми	Кетопрофен (НПЗЗ**)	Ципрофлоксацин (фторхінолон)	1 (3,4)
8.	Утворення осаду в шприці/флаконі***	Гепарин (антикоагулянт)	Інші ін'єкційні ЛЗ	1 (3,4)

Примітка: *ГКС – глюкокортикостероїд; **НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб; *** – результат ФВ 2-х ЛЗ; ↑ – зростання, збільшення, посилення

Зокрема, недопустимим є змішування в одній емкості чи приймання з інтервалом менше 48 годин антибактерійного ЛЗ цефтріаксону та кальцієвмісних розчинів (кальцію глюконат, реосорбілакт, розчин Рінгера). При недотриманні рекомендацій належної клінічної практики щодо застосування цих ліків, у шприці/флаконі чи безпосередньо у крові пацієнта утворюються преципітати кальцію, які пошкоджують нирки, серце, легені та інші органи.

Разом із тим, у ході аналізу ідентифіковано 9 доцільних поєднань ліків. До них належать комбінації антибактерійних ЛЗ із синупретом чи канефроном, ниркового чаю та ампіциліну. Корисною є також комбінація амброксолу з ампіциліном, оскільки супроводжується збільшенням концентрації антибакте-

рійного ЛЗ у бронхолегеновому секреті, а відтак, – підвищенням терапевтичного ефекту¹. Безперечно, стверджувати про доцільність таких поєднаних призначень ЛЗ можна лише з урахуванням правильності показань при чітко верифікованому діагнозі.

Наступним етапом нашої роботи було дослідження ЛВ як потенційних причин виникнення ускладнень ФТ, оскільки у розділах «Взаємодія з іншими ЛЗ» та «Несумісність» більшості ІМЗ ЛЗ вказується лише перелік ліків, між якими можливі ЛВ без опису клінічних проявів. Зважаючи на це, ідентифіковані комбінації ЛЗ-ЛЗ, що зустрічалися в аналізованих П щонайменше двічі, стандартизували у табличному форматі з зазначенням зафіксованої у П ПР (табл. 4).

Таблиця 4. Виявлені комбінації ЛЗ-ЛЗ та ПР, зафіксовані у відповідних П про ПР ЛЗ

№ з/п	1-й ЛЗ	2-й ЛЗ	Ускладнення ФТ, зафіксовані у П	К-сть, абс.	Заг. к-сть, абс.
1	2	3	4	5	6
1.	Алувіа	Зидовудин	↓ рівня гемоглобіну Нудота, блювання, діарея	12 1	13
2.	Цефалоспорини*	Інші антибактерійні ЛЗ	Шкірні висипання, свербіж Шкірні висипання, слабкість, нудота, охриплість голосу Гіперемія обличчя, набряк обличчя та тулуба, озноб, нудота, блювання Гіперемія та набряк обличчя, утруднене дихання Свербіж шкіри, діарея Судомні посмикування всього тіла	5 2 1 1 1 1	11
3.	Дицинон**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Шкірні висипання, свербіж Запаморочення, нудота, важкість за грудиною Нудота, відчуття жару	4 1 1	6
4.	Канефрон	Антибактерійні ЛЗ	Шкірні висипання, свербіж Озноб, відчуття нестачі повітря Нудота, блювання	3 2 1	6
5.	Цефтріаксон**	Кальцієвмісні розчини	Кропивниця, озноб Озноб, відчуття нестачі повітря	2 2	6

Продовження табл. 4					
1	2	3	4	5	6
			Запаморочення, шкірні висипання, відчуття нестачі повітря	1	
			Шкірні висипання, свербіж	1	
6.	Анальгін**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Кропивниця, озноб	1	5
			Набряк обличчя та верхніх дихальних шляхів	1	
			Нудота, блювання, озноб	1	
			Свербіж шкіри, діарея	1	
			Шкірні висипання, свербіж	1	
7.	Но-шпа	Седативні ЛЗ (валеріана, персен, седасен, седафітон)	Шкірні висипання, свербіж	2	5
			Загальна слабкість, ↓ артеріального тиску	1	
			Нудота, блювання	1	
			Озноб, відчуття нестачі повітря	1	
8.	Метронідазол***	Інші антибактерійні ЛЗ	Судомні посмикування всього тіла	1	4
			Шкірні висипання	1	
			Шкірні висипання, набряк обличчя, закладення носа, ↑ артеріального тиску	1	
			Шкірні висипання, слабкість, нудота	1	
9.	Метронідазол	Розчини, що містять натрій	Кропивниця, озноб	1	4
			Нудота, ↓ артеріального тиску	1	
			Судомні посмикування всього тіла	1	
			Шкірні висипання, свербіж	1	
10.	Гініпрал	Дексаметазон	Слабкість, запаморочення, нудота	2	3
			Шкірні висипання та свербіж, набряки кінцівок, утруднення носового дихання	1	
11.	Дипіридамо́л	Гіпотензивні ЛЗ	Біль голови, нудота	2	3
			Набряк повік, тахікардія	1	
12.	Настойка пустирника	Спазмолітичні ЛЗ (ріабал, ношпа)	Нудота	1	3
			Нудота, одноразове блювання	1	
			Тремор, висипання на руках, свербіж шкіри	1	
13.	Реосорбілакт**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Кропивниця, озноб	1	3
			Озноб, відчуття нестачі повітря	1	
			Шкірні висипання, запаморочення, утруднення дихання	1	
14.	Рибоксин**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Нудота, блювання	2	3
			Свербіж шкіри, еритема	1	
15.	Фолієва кислота	Антибактерійні ЛЗ	Свербіж шкіри, висипання	2	3
			Озноб, відчуття нестачі повітря	1	
16.	Цефтріаксон	Анальгетики-антипіретики, НПЗЗ	Шкірні висипання, слабкість, нудота, почервоніння шкіри	2	3
			Кропивниця, озноб	1	
17.	Абакавір	Алувіа	Шкірні висипання	2	2
18.	Аскорбінова кислота**	Глюкоза	Нудота, блювання	1	2
			Судомні посмикування всього тіла	1	
19.	Аспаркам**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Нудота, блювання	2	2
20.	Баралгін, спазмалгон**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Біль голови, нудота, блювання, тахікардія	1	2
			Шкірні висипання, свербіж, набряки кінцівок, утруднення носового дихання	1	

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6
21.	Гепарин	Цефалоспори́ни	Шкірні висипання	2	2
22.	Гініпрал**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Нудота, блювання	1	2
			Нудота, почервоніння обличчя, слабкість	1	
23.	Глутаргін	Антиагреганти	Біль голови, нудота	2	2
24.	Дипіридамо́л**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Шкірні висипання	2	2
25.	Дипіридамо́л	Цефалоспори́ни	Озноб, відчуття нестачі повітря	1	2
			Шкірні висипання	1	
26.	Магне-В6	Кальцієвмісні ЛЗ	Шкірні висипання	2	2
27.	Ніфедипін	Інші гіпотензивні ЛЗ	Нудота, біль голови	2	2
28.	Пентоксифілін	Допегіт	Біль голови, лихоманка, блювання, біль у м'язах	2	2
29.	Пентоксифілін	Магнію сульфат	Біль голови, лихоманка, блювання, біль у м'язах	2	2
30.	Реополіглюкін**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Набряк обличчя і дихальних шляхів	1	2
			Свербіж шкіри, еритема	1	
31.	Розчин Рінгера**	Інші ін'єкційні ЛЗ	Нудота, почервоніння обличчя, слабкість	1	2
			Озноб, відчуття нестачі повітря	1	

Примітка: *згідно ІМЗ зазначеного ЛЗ, його не слід змішувати чи водночас застосовувати з іншими антибактерійними ЛЗ; **ФВ зазначеного ЛЗ із ліками під позначенням «2-й ЛЗ»; ***згідно ІМЗ зазначеного ЛЗ, його не можна змішувати чи водночас застосовувати з іншими антибактерійними ЛЗ. До ЛЗ під позначенням «2-й ЛЗ» не включені цефалоспори́ни, оскільки їх поєднання із метронідазолом уже належать до комбінацій «Цефалоспори́ни – інші антибактерійні ЛЗ»; ↓ – зниження; ↑ – зростання

Таким чином, ми встановили найчастіші прояви ПР, що зустрічалися при застосуванні деяких поєднань ліків. Зокрема, у тих П, де призначався розчин аспаркаму та інших ін'єкційних ЛЗ виникали нудота та блювання. Слід зазначити, що в ІМЗ аспаркаму вказано про його фармацевтичну несумісність із ін'єкційними ЛЗ (за винятком 5% розчину глюкози та стерильної води для ін'єкцій), однак без зазначення можливих клінічних проявів їх ЛВ. Разом із тим, через особливості ретроспективного дослідження, ми не можемо стверджувати про виникнення ФВ при застосуванні аспаркаму, оскільки спосіб його введення достеменно не відомий.

Нудота, блювання зафіксовано і у тих пацієнтів, які приймали водночас настоянку пустирника із спазмолітичними ЛЗ, а також ніфедипін із іншими гіпотензивними ЛЗ. Відомо, що при таких комбінаціях ліків виникає потенціювання терапевтичного ефекту, що у аналізованих нами клінічних випадках

могло проявитись значним зниженням артеріального тиску, а відтак, – симптомами, зафіксованими у П як ПР підозрюваних ЛЗ.

Дерматологічні ПР, зокрема висипання та свербіж, виникали у більшості пацієнток, схеми ФТ яких передбачали застосування цефалоспоринів та інших антибактерійних ЛЗ, які, згідно ІМЗ, не рекомендується приймати водночас чи змішувати в одній емкості. Дещо відмінні, однак схожі за ознакою відчуття нестачі повітря, утруднення дихання та ознобу, ускладнення ФТ спостерігалися у вагітних, яким призначали цефтріаксон та кальцієвмісні розчини (кальцію глюконат, реосорбілакт, розчин Рінгера). Така клінічна картина, на нашу думку, пояснюється утворенням преципітатів кальцію при змішуванні вищезазначених ЛЗ у флаконі/шприці чи безпосередньо у судинному руслі при недотриманні необхідного часового інтервалу при їх застосуванні, про що зазначалося вище.

Висновки:

1. На нашу думку, перспективним інформаційним ресурсом для вивчення лікових взаємодій, зокрема їх клінічних проявів, є бази спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, що підтверджується низкою пуб-

лікацій у країнах Європи та США. В Україні дотепер такі дослідження не проводилися, незважаючи на те, що їх результат – вагомий аргумент для внесення змін до рубрик «Несумісність» та «Взаємодія з іншими лікарськими засо-

- бами» інструкцій для медичного застосування ліків.
2. За результатами ретроспективного аналізу повідомлень про побічні реакції лікарських засобів у табличному форматі стандартизовано клінічні прояви, що найчастіше виникали при застосуванні деяких лікових комбінацій. Вважаємо, що отримані дані можуть використовуватися як навчально-дидактичний матеріал при підготовці практичних лікарів із питань раціональної фармакотерапії.
 3. Достовірно встановлено, що у разі виникнення ускладнень фармакотерапії при застосуванні кількох лікарських засобів, між якими можливі взаємодії, необхідність додаткового медикаментозного лікування виникає частіше порівняно із тими комбінаціями типу лікарський засіб–лікарський засіб, де потенційні взаємодії відсутні ($p < 0,05$).
 4. Результати аналізу відповідностей за свідчили, що серйозні побічні реакції лікарських засобів найчастіше виникають при наявності у схемах фармакотерапії 2-х та 3-х лікових взаємодій і значно рідше поєднується з такою кількістю лікових взаємодій як 1, 5 та 8. Разом із тим, застосування додаткових ліків переважно асоціюється з 1-ою або 2-ма ліковими взаємодіями, рідше – 3-ма і більше.

Література:

1. Довідник лікарських засобів України 2012. Випуск шостий. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov>
2. *Лепехин В.К.* Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения / *В.К. Лепехин, Н.В. Стуров, А.В. Астахова* // Трудный пациент. – 2008. – №8. – С.42-46.
3. *Ривак Т.Б.* Ін'єкційні лікові «коктейлі»: виявлення DRP як шлях до раціональної та безпечної фармакотерапії / *Т.Б. Ривак, В.Д. Парій, А.Б. Зіменковський* // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2012. – №1-2. – С.14-23.
4. Фармакологія: Підручник / *І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов* [та ін.]; За ред. *І.С. Чекмана*. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
5. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study / *N. Mirosevic Skvrce, V. Macolic Sarinic, I. Mucalo* [et al.] // *Croat. Med. J.* – 2011. – №5. – P.604-614.
6. Adverse drug reactions detected by stimulated spontaneous reporting in an internal medicine department in Romania / *A. Farcas, A. Sinpetrean, C. Mogosan* [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2010. – №5. – P.453-457.
7. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes / *E.C. Davies, C.F. Green, S. Taylor* [et al.] // *PLoS ONE* [Електронний ресурс]. – 2009. – №2. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635959/?tool=pubmed>
8. *Alj L.* Detecting medication errors in pharmacovigilance database: capacities and limits / *L. Alj, R. Benkirane, R. Soulaymani* // *Int. J. Risk Saf. Med.* – 2007. – №19. – P.187-194.
9. *Bencheikh R.S.* Medication errors: pharmacovigilance centers in detection and prevention / *R.S. Bencheikh, G. Benabdallah* // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – №6. – P.687-690.
10. Drug-drug interactions – a preventable patient safety issue? / *J. Strandell, A. Bate, M. Lindquist* [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – №1. – P.144-146.
11. *Ellis R.J.* Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series / *R.J. Ellis, M.S. Mayo, D.M. Bodensteiner* // *Am. J. Hematol.* – 2000. – №1. – P.28-31.
12. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy / *R. Leone, L. Magro, U. Moretti* [et al.] // *Drug Saf.* – 2010. – №1. – P.667-675.
13. *Knudsen J.F.* Adjunctive topiramate enhances the risk of hypothermia associated with valproic acid therapy / *J.F. Knudsen, G.H. Sokol, C.M. Flowers* // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2008. – №5. – P.513-519.
14. *Lewis L.D.* Drug-drug interactions: is there an optimal way to study them? / *L.D. Lewis* // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – №70. – P.781-783.
15. Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole / *E.P. Van Puijenbroek, A.C.G. Egberts, R.H.B. Meyboom* [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – №47. – P.689-693.
16. *Star K.* Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase / *K. Star, N.G. Noren, I.R. Edwards* // *Drug Saf.* – 2011. – № 5. – P.415-428.
17. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France / *F. Montastruc, A. Sommet, E. Bondon-Guitton* [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – №5. – P.767-775.

УДК 615.015.2:615.065

ИССЛЕДОВАНИЕ БАЗЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ВАЖНОГО ИНФОРМАЦИОННОГО РЕСУРСА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

О.Ю. Городничая¹, А.Б. Зименковский¹, Е.В. Матвеева²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹, кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и медицинской стандартизации, г. Львов, Украина

Государственное предприятие «Государственный экспертный центр МЗ Украины»², г. Киев, Украина

Резюме: Проведен анализ спонтанных сообщений о побочных реакциях (ПР) лекарственных средств (ЛС) в ракурсе потенциальных лекарственных взаимодействий. В табличном формате стандартизированы клинические проявления ПР ЛС, зафиксированные при применении некоторых лекарственных комбинаций. Осуществлено статистическое сравнительное исследование возникновения серьезных ПР ЛС и необходимости применения дополнительных ЛС для их коррекции или устранения в зависимости от наличия потенциальных лекарственных взаимодействий в схемах фармакотерапии.

Ключевые слова: Сообщения о побочных реакциях лекарственных средств, лекарственные взаимодействия, осложнения фармакотерапии.

UDC 615.015.2:615.065

ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTING DATABASE AS AN IMPORTANT RESOURCE FOR STUDYING DRUG-DRUG INTERACTIONS

O.Y. Gorodnycha¹, A.B. Zimenkovsky¹, O.V. Matveeva²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹, Department of Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization, Lviv, Ukraine

«The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine»², Kyiv, Ukraine

Summary: The analysis of spontaneous adverse drug reactions reports in terms of drug-drug interactions was carried out. Clinical manifestations of adverse drug reactions were systematized in a tabular format and standardized according to drug-drug combinations in schemes of pharmacotherapy. Statistical comparative study of severe adverse drug reactions and the necessity of additional pharmacotherapy for their correction due to potential drug-drug interactions in pharmacotherapy schemes was performed.

Keywords: adverse drug reactions reports, drug-drug interactions, complications of pharmacotherapy.

Надійшла до редакції 29.10.2012 р.