

А. В. Матвеев

Побочные реакции системных нестероидных противовоспалительных средств в АР Крым в 2011, 2012 годах и первом квартале 2013 года

Крымский государственный медицинский университет
имени С. И. Георгиевского МЗ Украины, г. Симферополь

Ключевые слова: побочная реакция, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики, антипиретики, ибупрофен, диклофенак

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) по-прежнему остаются самым часто назначаемым классом лекарственных средств (ЛС). Популярность НПВС среди пациентов, которые используют безрецептурные препараты этого класса при самолечении, и среди врачей разных специальностей объясняется их противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, что приносит облегчение больным с симптомами многих заболеваний [1].

Еще одним основанием для широкого использования одного из НПВС, ацетилсалициловой кислоты (АСК), является ее антиагрегационная активность, что обуславливает ее использование для профилактики артериальных тромбозов. Назначение низких доз АСК пациентам с риском тромбозов, в частности лицам с ИБС, регламентировано национальными и международными руководствами [2].

В связи с разной выраженностью основных эффектов НПВС логичным и обоснованным выглядит их разделение на анальгетики-антипиретики, собственно НПВС и антиагреганты. Такой подход широко используется (например, в известном справочнике академика М. Д. Машковского [3]) и иностранных источниках. Так, в анатомо-терапевтической классификации, разработанной ВОЗ (АТС-классификация), антиагрегантным средствам присвоен индекс В01А, конкретно АСК – В01АС06; узлом АТС-классификации, соответствующей аналь-

гетикам-антипиретикам, можно считать группу N02В «Прочие анальгетики и антипиретики, действующие на нервную систему», а ЛС с выраженным противовоспалительным эффектом можно обнаружить в группах препаратов, влияющих на опорно-двигательный аппарат (М), а именно: в группе M01А- «системные НПВС», M01В- «комбинированные системные НПВС» и M02АА – «НПВС для местного применения» [4, 5].

Изучение безопасности использования НПВС является крайне актуальным вопросом современной клинической фармакологии.

Цель исследования – определение структуры и закономерностей развития побочных реакций НПВС в АР Крым.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели мы проанализировали 2 646 форм 137/о, полученных Региональным отделением Департамента послерегистрационного надзора ГП «Государственный экспертный центр» Министерства здравоохранения Украины (МЗ) в АР Крым и г. Севастополе в 2011–2013 годах. Данная форма или «Карта-сообщение о побочной реакции и/или отсутствии эффективности лекарственного средства при его медицинском использовании» была утверждена Приказом МЗ Украины от 27 декабря 2006 года № 898 и является основным документом, используемым врачом для информирования регуляторного органа о ПР (метод спонтанных сообщений) [6].

В качестве источника неперсонифицированной информации, заключенной в этих сообщениях, использовалась локальная база данных Регионального отделения ARCAD (Adverse Reactions Crimea Autonomy Database) [7]. Отбор ПР производили на основании кодов АТС-классификации, соответствующих

монопрепаратам группы НПВС для системного применения.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. В качестве программного обеспечения использовалась программа StatsDirect 2.7.9.

Результаты и их обсуждение. Из 2 646 записей базы данных ARCADE было отобрано 193 (7,29 %), касающиеся НПВС: 2 карты-сообщения о ПР АСК, назначенной в качестве антиагрегантного средства (код АТС – В01АС06), 35 сообщений о ПР НПВС, назначенных в качестве анальгетиков-антипиретиков (код N02В, исключая комбинации) и 157 записей о ПР НПВС, назначенных, прежде всего, как противовоспалительные средства (код M01А, исключая комбинации и глюкозамин) (рис. 1).

Проведенная программная категоризация полученных данных позволила выделить 4 группы ЛС: препараты-«лидеры по количеству зарегистрированных ПР» (ибупрофен, диклофенак, парацетамол, нимесулид), ЛС, часто вызывающие ПР (кеторолак, мелоксикам, метамизол, АСК), ЛС, которые вызывали ПР редко (декскетопрофен, целекоксиб), и препараты, ПР которых отмечались реже всего (ацеклофенак, лорноксикам, кетопрофен, рофекоксиб, эторикоксиб, индометацин). Учитывая высокую частоту ПР НПВС, попавших в группы с наименьшим количеством сообщений (по данным литературы), а

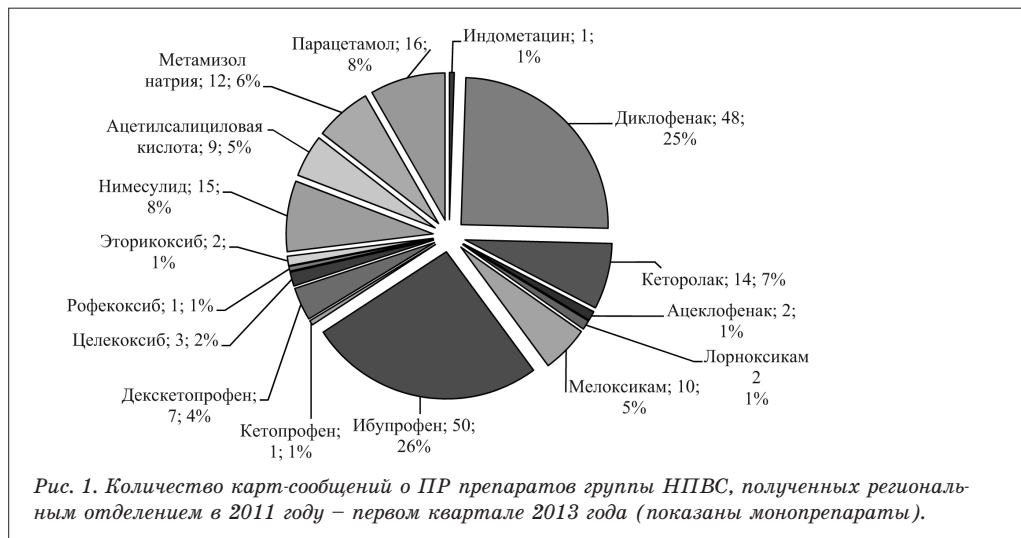
также препаратов, появившихся на рынке страны недавно, можно высказывать предположение о том, что врачи сознательно избегают широкого использования этих препаратов в своей практике и отдают предпочтение ЛС, которые считаются более безопасными и/или находятся на фармацевтическом рынке более длительное время.

Обращает на себя внимание, что спонтанные сообщения о ПР АСК, назначенной в качестве антиагреганта, редки (2 случая), что может быть объяснено низкой активностью кардиологов в репортировании. Так, проведенный нашей кафедрой трехмесячный мониторинг ПР АСК в кардиологическом отделении показал значительный риск развития поражений ЖКТ у пациентов, принимающих этот препарат, – 36 % (неопубликованные данные).

25,9 % препаратов, ПР на которые были зарегистрированы, являлись препаратами отечественного производства, а остальные – зарубежного и были изготовлены в Великобритании (24,4 %), Германии и Индии (по 16,1 %), Франции (5,2 %) и других странах.

В большинстве изученных случаев подозреваемый препарат вводился перорально (118; 61,1 %), реже – внутримышечно (66; 34,2 %), ректально (5; 2,6 %) и внутривенно (4; 2,1 %).

При оценке причинно-следственной связи между приемом подозреваемого ЛС и развившейся ПР было обнаружено, что в 76 случаях такая связь была рас-



ценена как «определенная», в 93 – как вероятная, в 21 карте – как возможная, и в 3 сообщениях – как сомнительная.

При изучении зависимости возникновения ПР НПВС от пола пациента и возраста было выяснено, что реакции возникали в большей степени у женщин (111 случаев), чем у мужчин (82 пациента). При этом, несмотря на одинаковый характер кривых частоты ПР в зависимости от возраста, отмечается больший риск развития осложнений терапии НПВС в течение первого года жизни у мальчиков. Пик развития ПР НПВС, как и всех зарегистрированных в АР Крым ПР [8], приходится на возрастной период 46–60 лет (рис. 2).

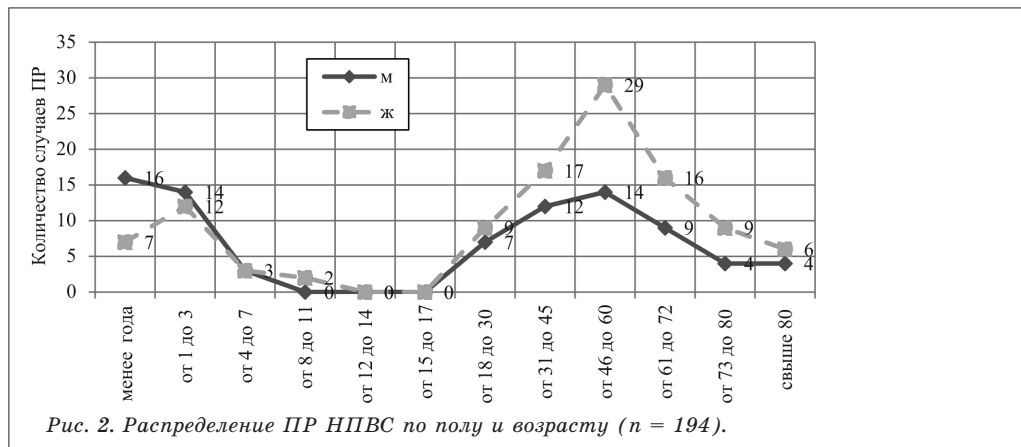
Безусловным «лидером» среди показаний к применению НПВС является острая респираторная вирусная инфекция неуточненная (код МКБ – J06.9), количество карт-сообщений в которых упомянуто именно это показание составило 56 %, что намного больше, чем любое другое показание (например, люмбаго, второе по частоте показание, составило только 4 %).

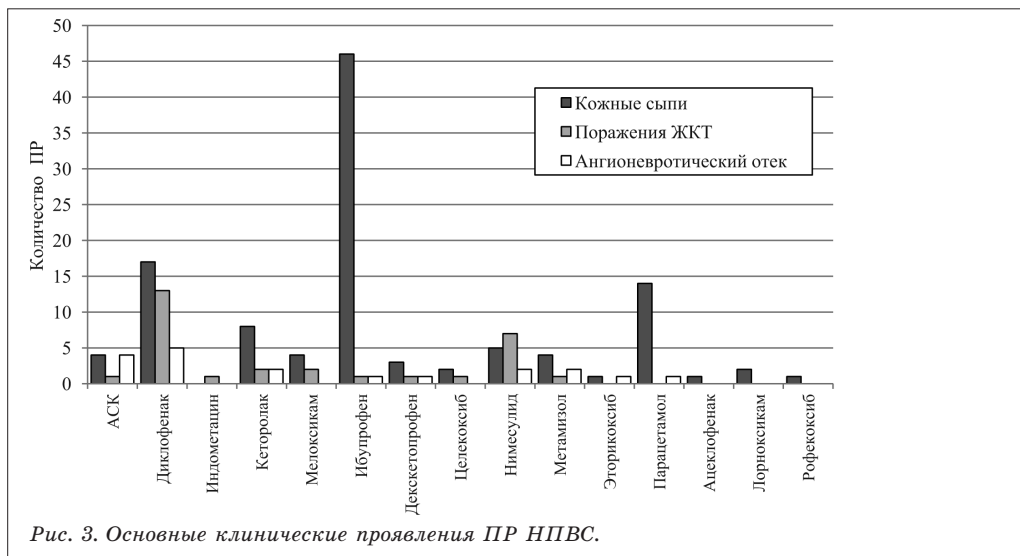
При анализе рациональности использования НПВС в детском возрасте обращают на себя внимание следующие случаи: развитие отека Квинке при использовании кеторолака у ребенка 4 лет по поводу зубной боли (использование не по показаниям, то есть «off-label»), уртикарная сыпь при использовании АСК у детей 3 и 9 лет по поводу острого тонзиллита (назначено с игнорированием требований инструкции). Во всех случаях ЛС было назначено родителями без консультации с врачом. В отличие от данных

предыдущих лет, в 2011–2013 годах мы не обнаружили ни одного случая назначения нимесулида детям, что объясняется вступлением в силу регуляторных решений Государственного экспертного центра МЗ Украины.

2 ЛС (декскетопрофен и парацетамол) использовали у женщин в I триместре беременности, а 1 НПВС (метамизол натрия) – в период лактации.

Большинство ПР (112 сообщений, 57,73 %) проявлялось поражениями кожи, а именно сыпью разной локализации и характера. 1 карта-сообщение информировала о развитии синдрома Лайелла в ответ на прием диклофенака, который развился через 40 минут после приема первой дозы препарата, назначенного для лечения ушиба голеностопного сустава. Следующим по частоте клиническим проявлением ПР явилось поражение ЖКТ (30 случаев, 15,6 %, из которых 13 обусловлены приемом диклофенака), прежде всего, болезненные ощущения в эпигастральной области (отмечены у 26 пациентов), причем фиброгастроудоденоскопия была проведена только у одного пациента и подтвердила наличие эрозивного повреждения слизистой желудка. Третьим по частоте проявлением ПР явился ангионевротический отек (19 случаев, 9,4 %), а ЛС, наиболее часто его вызывающим – диклофенак (рис. 3). Это отличает клинические проявления ПР НПВС от таких групп, как антибактериальные препараты и средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему, в которых частота ангионевротического отека ниже, около 5,8 % в 2010 году и 4,5 % в 2009 году [8].





Следует отметить, что у большинства пациентов (173 человека, 89,6 %) аллергологический анамнез не был отягощен. У 2 пациентов при сборе анамнеза отмечались аллергические реакции на бытовые аллергены, у 6 – на пищевые, а ПР ЛС отмечались в анамнезе 12 больных, при этом у 2 человек на то же самое лекарственное вещество, которое и вызвало повторную ПР (диклофенак и нимесулид).

114 (59,1 %) ПР были расценены как несерьезные, 17 (8,8 %) представляли угрозу для жизни пациента, 31 карта (16,1 %) сообщала о госпитализации амбулаторного больного, в 6 случаях (3,1 %) ПР привела к продлению срока госпитализации, в 25 (12,9 %) – к временной нетрудоспособности. В 154 случаях пациентам была проведена медикаментозная коррекция ПР (79,8 %), что соответствует частоте применения коррекции в других фармакотерапевтических группах, например, группе антибактериальных средств, группе инфузионных растворов, средств, влияющих на функции сердечно-сосудистой системы (75,3 %) [8].

Одним из факторов, увеличивающих риск развития ПР, является большое количество сопутствующих ЛС [9, 10]. Монотерапия подозреваемым ЛС имела место в 89 случаях, 1 сопутствующее ЛС было назначено в 42 случаях, 2 сопутствующих препарата обнаружены в 26 картах, 3 препарата – в 14 картах, 4 и 5 – в 10 и 5 соответственно, 6 – в 4

формах, 7 – в 2 картах, и 8 сопутствующих ЛС были обнаружены в 1 карте.

Выводы

Таким образом, безопасность использования НПВС в клинической практике продолжает оставаться важной проблемой современной медицины. Согласно данным спонтанных сообщений, полученных от врачей АР Крым в 2011 году – первом квартале 2013 года, для ЛС этой группы характерны следующие особенности возникновения ПР:

1. Более высокий риск развития в течение первого года жизни, особенно у мальчиков (за счет ПР парацетамола и ибупрофена), обусловленный, частично, и самолечением.
2. В сравнении с другими фармакотерапевтическими группами для препаратов группы НПВС характерен более высокий риск развития ангионевротического отека. При этом риск возникновения этого осложнения наиболее выражен для диклофенака натрия.
3. Среди анальгетиков-антипиретиков наибольшим риском развития ПР, по данным нашего анализа, обладает ибупрофен, при этом основным клиническим проявлением побочного действия этого препарата является уртикарная кожная сыпь.
4. Наиболее высокая частота поражений ЖКТ характерна для диклофенака натрия, что согласуется с данными литературы.

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. для ВУЗов / [Кукес В. Г., Стародубцев А. К., Блинков И. Л. и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева.– [2-е изд.].– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.– 640с.– (Серия XXIвек»).
2. Скибчик В. А. Ефективність ацетилсаліцилової кислоти для первинної профілактики серцево-судинних захворювань: від обережних пропозицій до структурованої системи / В. А. Скибчик // Здоров'я України.– 2013.– № 8 (309).– С. 28–30.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский.– [15-е изд.].– М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.– 1200 с.
4. Компендиум: Справочник лекарственных средств: в 2 т. / [под ред. В. Н. Коваленко и А. П. Викторова].– К.: Морион, 2008.– 2270 с.
5. ATC-DDD index 2013 [Электронный ресурс] / WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.– 2013.– Режим доступа: <http://www.who.int>.
6. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». Зареєстровано Міністерством юстиції від 29.01.2007 № 73/13340 [Електронний ресурс].– Режим доступа: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7451>
7. Matvieiev O. V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice / O. V. Matvieiev, N. V. Matvieieva // Pharmacoepidemiology and Drug Safety.– 2012.– V. 21, № Suppl. 3.– P. 309.
8. Matvieiev O. V. Adverse reactions in Crimea in 2010 / O. V. Matvieiev, O. I. Konyayeva, O. O. Koval // Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.– 2011. –V. 109, № Suppl. 1.– P. 81.
9. Лазебник Л. Б. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, В. Н. Дроздов [и др.] // Consilium medicum.– 2007.– Т. 9, № 12.– С. 29–34.
10. Jenerowicz D. Drug-related hospital admissions – an overview of frequency and clinical presentation / D. Jenerowicz, M. Czarnecka-Operacz, A. Gorecka [et al.] // Acta poloniae pharmaceutica.– 2006.– V. 63, № 5.– P. 395–399.

О. В. Матвеев

Побічні реакції системних нестероїдних протизапальних засобів в АР Крим у 2011, 2012 роках і першому кварталі 2013 року

У статті представлено результат аналізу випадків розвитку побічних реакцій (ПР) нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які були зареєстровані в АР Крим у 2011 – першому кварталі 2013 року. Найчастіше ПР були викликані наступними представниками класу: ібупрофеном (26%), диклофенаком (25%), парацетамолом (8%), німесулідом (8%). Найбільш часто ПР розвивались у жінок, проявлялись ураженнями шкіри (57,8%), були несерйозними (59,1%), могли бути обумовлені призначенням супутньої медикаментозної терапії (53,9%) і потребували проведення медикаментозної корекції (79,8%). Найчастіше причино-наслідковий зв'язок ПР з прийомом препарату був імовірним (48,2%). Наш аналіз виявив більш високий ризик виникнення ангіоневротичного набряку в пацієнтів, що приймають НПЗЗ, і конкретно, диклофенак натрію, а також підвищений ризик виникнення ПР протягом першого року життя в хлопчиків.

Ключові слова: побічна реакція, нестероїдні протизапальні засоби, анальгетики, антипіретики, ібупрофен, диклофенак

О. V. Matvieiev

Adverse reactions of systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Crimea Autonomous Republic in 2011, 2012 and 1-st quarter of 2013

Results of analysis of adverse reactions (ADRs) of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sent to Regional pharmacovigilance office of State Expert Center in Crimea in 2011 – first quarter of 2013 are presented in article. Most of ADRs were caused by following products: Ibuprofen (26%), Diclofenac (25%), Paracetamol (8%) and Nimesulide (8%). ADRs were registered more frequently in females (except newborns when boys dominates), caused skin rashes (57.8%) and were not serious (59.1%). ADRs might be caused by drug interactions – in 57.8% of cases the suspected product was prescribed in combination with other drugs. In 79.8% of patients additional correction drugs were prescribed. Analysis also showed “Probable” as most frequently defined type of causality. Additionally, our analysis revealed increased risk of angioneurotic edema for NSAID and, mainly, for Diclofenac.

Key words: adverse reactions, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, antipyretics, Ibuprofen, Diclofenac

Поступила: 28.05.2013 г.

Контактное лицо: Матвеев Александр Васильевич, доцент, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского» МЗ Украины, бульв. Ленина, 5/7, г. Симферополь, 95006.
Тел.: +38 0 50 914 29 38. Электронная почта: avmcsmu@gmail.com