

Побічні реакції на лікарські засоби: епідеміологія, фактори ризику та шляхи профілактики

М.В. Хайтович

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Побічні (несприятливі) реакції на лікарські засоби (ПРЛЗ) спричиняють 3,5% випадків госпіталізації, досить часто призводять до фатальних наслідків і завдають значну економічну шкоду.

Мета дослідження: проаналізувати останні дані літератури щодо захворюваності, факторів ризику та перспективних шляхів профілактики ПРЛЗ.

Передбачувані ПРЛЗ на амбулаторному етапі зустрічаються в середньому у 2,0%, на стаціонарному – у 10,1% пацієнтів. Серйозні ПРЛЗ частіше викликані антитромботичними, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (ЛЗ) та ЛЗ для лікування серцево-судинної системи; у країнах, що розвиваються ПРЛЗ частіше викликані антиретровірусними та протитуберкульозними ЛЗ. Серед причин ПР у дітей на першому місці введення вакцини, часто виявляють ПР у разі вживання протипухлинних ЛЗ і антибіотиків. Серйозні побічні реакції найчастіше зумовлені вживанням парацетамолу, аспарагінази і ібупрофену. Серед основних факторів ризику розвитку ПРЛЗ: похилий вік, жіноча стать, коморбідність, поліпрагмазія, тяжкість стану, самолікування, генетична схильність до алергійних реакцій та змін фармакокінетики. Оскільки майже половина ПРЛЗ може бути попереджена, великого значення набуває обізнаність медичних працівників, фармацевтів, пацієнтів з питань факторів ризику ускладнень фармакотерапії, діагностики та своєчасного інформування про ПРЛЗ, персоналізованого лікування. Під особливим контролем повинні бути пацієнти похилого віку, діти раннього віку, вагітні, пацієнти, які отримують 5 і більше лікарських засобів, пацієнти із серцевою недостатністю, порушенням функції печінки та нирок. Потрібно застосовувати фармакогенетичні дослідження, особливо у пацієнтів групи ризику.

Поширення поінформованості та навичок з менеджменту ризику розвитку ПРЛЗ у лікарів, фармацевтів, пацієнтів та їхніх представників є важливою складовою збереження життя і здоров'я пацієнтів, збільшення їхньої прихильності до медикаментозної терапії, а отже і її ефективності.

Ключові слова: побічні реакції на лікарські засоби, епідеміологія, фактори ризику, профілактика.

Побічні (несприятливі) реакції на лікарські засоби (ПРЛЗ) – одна з найважливіших проблем охорони здоров'я, оскільки є основною причиною госпіталізації та смертності у розвинутих країнах [9].

Система фармакологічного нагляду забезпечує суспільний захист шляхом своєчасного визначення, збору, оцінювання та поширення інформації щодо побічних подій (ПП), пов'язаних із застосуванням лікарських засобів (ЛЗ) [2].

За результатами 22 досліджень встановлено, що з причини ПРЛЗ відбувається 3,5% госпіталізації [34].

У США ПРЛЗ щорічно стають причиною понад 100 тис. фатальних випадків і призводять до витрат у середньому 136 млрд доларів [36]. У Канаді звернення у відділення невідкладної терапії та госпіталізація з приводу ПРЛЗ серед літніх людей призводить до щорічних витрат 35,7 мільярд

доларів, при цьому більше 80% цих витрат пов'язані із госпіталізацією [6].

Мета дослідження: проаналізувати останні дані літератури щодо поширеності, факторів ризику та перспективних шляхів профілактики ПРЛЗ.

Визначення понять та класифікація ПРЛЗ

ПРЛЗ (*Adverse Drug Reaction – ADR*) за визначенням ВООЗ – це будь-яка невідомо та шкідлива для організму людини реакція, що виникає при використанні ЛЗ у звичайних дозах з метою профілактики, лікування та діагностики [37].

ППЛЗ (*побічна подія, пов'язана із вживанням лікарського засобу (Adverse Drug Event – ADE)* – це будь-який симптом (включаючи патологічні зміни лабораторних показників) або захворювання, які відбулися у період використання лікарського препарату [5]. ППЛЗ не обов'язково асоціюється зі шкодою для організму. Наприклад, пацієнт випадково отримав більшу від рекомендованої дозу ЛЗ, але це може не відобразитись на стані його організму [10].

Отже, «побічна реакція» є більш вузьким поняттям і складовою «побічної події» і характеризує небажані стани, які виникають в організмі людини у разі вживання ЛЗ у звичайних дозах.

Терміни «побічна реакція» і «побічний ефект» взаємозамінні, але про реакції говорять з точки зору пацієнта, а про ефекти – з точки зору лікарського засобу (ЛЗ) [1].

Деякі автори виділяють небажані, бажані та індивідуальні ПРЛЗ [1]. У рамках даної статті ми розглядаємо лише небажані (несприятливі) ПРЛЗ.

Сьогодні переважно користуються ABCDE системою класифікації ПРЛЗ [15]:

Тип А («augmented» – доповнені, поширені) – результат перебільшення нормальної фармакологічної дії ЛЗ. Наведені реакції дозозалежні і передбачувані (прогнозовані), оскільки їхній прояв узгоджується з наявною інформацією про ЛЗ (в інструкції тощо). Наприклад, сухість у роті при вживанні антидепресанта або бронхоспазм при застосуванні неселективного бета-адреноблокатора.

Тип В («bizarre» – дивні, несподівані) – реакції не передбачувані (не прогнозовані), незалежні від дози. До даного типу ПРЛЗ належать імунні (алергійні) та неімунні (псевдоалергійні реакції, ідіосинкразія).

Тип С («continuing» – тривати) – реакції виникають під час тривалого застосування ЛЗ (наприклад, остеопороз внаслідок тривалого вживання глюкокортикоїдів).

Тип D («delayed» – затриманий) – реакції з'являються через певний час (мутагенні, канцерогенні, тератогенні).

Тип Е («end-of-use» – відміна) – реакції відміни (наприклад, реакції при відміні бензодіазепінів).

Залежно від тяжкості виділяють ПРЛЗ легкі, помірні та тяжкі, а з урахуванням наслідків для пацієнта – серйозні та несерйозні.

Серйозна ППЛЗ – будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні ЛЗ, який призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або збільшення

терміну госпіталізації, спричинює довготривалу або значну непрацездатність чи інвалідність споживача ліків або є причиною появи новоутворення у людини, вродженої аномалії або вади розвитку плода [4].

Епідеміологія

На сьогодні опубліковано результати багатьох досліджень щодо поширеності ППЛЗ та ПРЛЗ. Умовно їх можна розділити на: поширеність серед дорослого та дитячого населення, серед пацієнтів на етапі амбулаторного та стаціонарного лікування. Вивчають основні групи ЛЗ, які асоціюються із ПР; частоту зустрічальності різних типів ПРЛЗ; частоту серйозних та фатальних ПРЛЗ тощо.

За результатами п'яти досліджень частоти ППЛЗ серед дорослих амбулаторних пацієнтів встановлено, що загальний показник захворюваності у Великій Британії становить 3,22%, у Німеччині – 4,78%, у США – 5,64% [34]. Передбачувані ППЛЗ виявлені у 2,0% [13].

У стаціонарах Швеції за даними 3-місячного спостереження 4970 пацієнтів ППЛЗ виявлені у 12,0% [13]. Серед стаціонарних хворих за даними 13 досліджень ПРЛЗ відзначені у 10,1% [34]. Так, із 925 пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні оториноларингології, у 94 було виявлено 1 або більше ПРЛЗ [17], причому 74,67% мали реакції типу А, у 25,32% – типу В [17].

В Україні повідомлення про ПР типу В становили 40% загальної кількості повідомлень щодо ПР ЛЗ, які містяться у національній базі даних ПР ЛЗ [3].

Серед пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні у стаціонарі ІV рівня, у 6,23% виявлено ПРЛЗ, які у більшості випадків (81,57%) могли бути попереджені [14].

У Чорногорії у проспективному дослідженні 200 пацієнтів, які були госпіталізовані до кардіологічного відділення, у 34 пацієнтів виявлено хоча б одну ПРЛЗ [22].

Серед 1951 пацієнтів віком 34–65 років (середній вік 50 років), які поступили на стаціонарне лікування у чотири лікарні Південної Африки протягом 30 днів спостереження у 2013 р., ПРЛЗ, як причина вступу до стаціонару, виявлена у 164 (8,4%) хворих [21].

Серед 1082 дітей, госпіталізованих у відділення педіатрії, було ідентифіковано 64 ПРЛЗ у 54 пацієнтів (захворюваність складала 4,99%) [18].

Серйозні ПРЛЗ частіше були викликані антитромботичними, нестероїдними протизапальними ЛЗ, ЛЗ для лікування серцево-судинної системи (ССС) [9]. У кардіологічному відділенні серйозні ПРЛЗ частіше були спричинені карведіолом і аміодароном [22].

У країнах, що розвиваються (наприклад, у Південній Африці), ПРЛЗ відображають високу поширеність ВІЛ-інфекції та туберкульозу [21], що пояснює високу частоту ПР, викликаних антиретровірусними (наприклад, тенофовіром) та протитуберкульозними препаратами (ріфампіцином). Так, стероїди були причиною ПРЛЗ у 14,03% випадків, стероїдні протизапальні ЛЗ – у 7,89%, антикоагулянти – у 8,77%, протиінфекційні ЛЗ – у 40,92% (включаючи протитуберкульозні ЛЗ у 13,15%) [14].

Серед причин ПР у дітей на першому місці введення вакцини (15,9–55,7%) [28, 30], часто виявляють ПР при застосуванні протигрибкових ЛЗ (у 12,0%) і антибіотиків (у 11,1%). Серйозні побічні реакції найчастіше зумовлені вживанням парацетамолу, аспарагінази та ібупрофену [30]. За іншими даними, у 74,24% дітей виявлено ПР на ретровірусні ЛЗ, у 71,23% – на антибіотики, у 60,20% – на антималярійні ЛЗ [23], у 19,2% – на імуномодулювальні ЛЗ, дещо рідше відзначають ПРЛЗ, що впливають на нервову систему [11]. Серед антибіотиків частіше ПР були спричинені вживанням амоксициліну/клавуланату (21,87%), цефтриаксону (20,31%) [18].

Виділяють 30 найбільш частих клінічних проявів ПРЛЗ:

запаморочення, нудота, головний біль, блювання, діарея, висип, запори, втома, безсоння, свербіж, тромбоцитопенія, біль у животі, сонливість, алергічні реакції, диспепсія, кропив'янка, диспное, гіпотонія, депресія, парестезії, тривожність, серцебиття, тремор, артралгії, анорексія, нервозність, анафілаксія, ксеростомія, лихоманка, порушення смаку [29].

У більшості пацієнтів, які застосовували антибіотики (64,61% бета-лактамі), спостерігали гастроінтестинальні (47,4%), нейротоксичні (24,67%), шкірні (20,12%), печінкові (4,54%) і ниркові (3,24%) реакції [17].

Ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile*, є однією з найчастіших ПРЛЗ у всіх країнах [34].

У стаціонарі часто виявляються нефротоксичність, гіпоглікемія, гепатотоксичність, кровотечі [21]. У кардіологічному відділенні частіше були прояви з боку нервової системи, рідше – ССС, лише іноді – імунні [22].

Серед людей похилого віку ПРЛЗ частіше проявляються падінням, ортостатичною гіпотензією, делірієм, нирковою недостатністю, шлунково-кишковими і внутрішньочерепними кровотечами [19].

У дітей найчастіше (4,9–21,1%) виявляють шкірні реакції (почервоніння шкіри, кропив'янка) [11, 16, 23, 30], лихоманку (2,9–10,3%) [23, 30], інфекції (13,5%) [11], гіперчутливість – у 4,1% [30], блювання – у 2,8% [30].

Серйозні ПРЛЗ серед амбулаторних пацієнтів спостерігають у 0,33% випадках [27]. Серед зареєстрованих у дітей ППЛЗ 0,28% випадків були із смертельними наслідками [28].

За результатами одного із досліджень, у 1,6% пацієнтів причиною госпіталізації стали передбачувані ПРЛЗ [12].

Серед стаціонарних хворих у 7,01% виявляють тяжкі ПРЛЗ [14]. Серйозні ПРЛЗ у стаціонарі були у 36–47% серед усіх ПРЛЗ [11, 30], з яких у 73% виникла необхідність госпіталізації або подовження госпіталізації [11]. У кардіологічному відділенні 16% ПРЛЗ були серйозні [22].

Системний аналіз літератури за 2000–2015 роки свідчить, що медіана госпіталізації у дорослих пацієнтів внаслідок ПРЛЗ у розвинутих країнах та країнах, що розвиваються, становить відповідно 6,3% і 5,5% [9]. Медіана частини ПРЛЗ, що могла бути попереджена, становила 71,7% і 59,6% відповідно [9].

Серйозні анафілактичні реакції (у тому числі синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок) в Україні становлять 3% від загальної кількості ПР [3]. Найчастіше такі реакції виникали при застосуванні антибактеріальних засобів для системного застосування, кровозамінників, перфузійних розчинів, анестетиків і анальгетиків. Така анафілактична ПР, як набряк гортані, спостерігалася при медичному застосуванні місцевих анестетиків, антибактеріальних засобів для системного застосування, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, кровозамінників і перфузійних розчинів, периферійних вазодилаторів, НПЗП, рідше – антинеопластичних, гормональних, протиастматичних, психолептичних, спазмолітичних ЛЗ [3].

У розвинутих країнах та країнах, що розвиваються, у структурі всіх ПРЛЗ ПР, які призвели до летальних випадків, зустрічались у 1,7% і 1,8% відповідно [9].

Госпітальну смертність, пов'язану із ПРЛЗ, вивчали у ретроспективному дослідженні 1388 пацієнтів (віком 18–101 рік), які померли протягом 22-місячного періоду у госпіталі ІV рівня у Південній Європі (Гранада, Іспанія). ЛЗ спричинили смерть у 146 пацієнтів (10,5%) і сприяли смерті у 110 (7,9%). Отже, у 18,4% померлих ПРЛЗ асоціювали із фатальним результатом. У 161 (11,5%) випадках ЛЗ був призначений у стаціонарі, у 95 (6,84%) – до стаціонару.

Фатальні причини – аритмії, кровотеча з травного тракту (ТТ), дихальна недостатність. Найчастіше їх спричинювали антитромботичні (антикоагулянти та антитромбоцитарні

ЛЗ) – у 23%, психотропні ЛЗ – у 21,2% і дигоксин – у 11,3%. Серед незалежних факторів фатального результату внаслідок ПРЛЗ: 4 і більше захворювань, 10 і більше ЛЗ [25].

За даними Ефіопського Центру фармагляду за період 2005–2012 р. отримано інформацію від лікарів, фармацевтів, інших спеціалістів охорони здоров'я про 473 ПРЛЗ у 297 дітей [23]. 21 дитина (7%) померла, 8 дітей – від гострої ниркової недостатності (ГНН), 7 випадків ГНН асоціювали із вживанням парацетамолу/дифенгідраміну гідрохлориду і спільним застосуванням рослинних ліків. Зазначені продукти містили етиленгліколь [Obebi Cliff-Eribo K, Sammons]. Зафіксовано 14 випадків синдрому Стивенса-Джонса, три з них були летальні [23].

Фактори ризику розвитку ПРЛЗ

Виявлено зв'язок між розвитком ПРЛЗ та наступними факторами:

1. *Похилий вік.* Доведено, що вікові зміни фармакокінетики і фармакодинаміки [9, 17, 19, 22] суттєво збільшують вірогідність виникнення ПРЛЗ. Так, ПРЛЗ виявлені у 7,27% пацієнтів віком 40–60 років, у 13,33% хворих віком 60–80 років, у 26,66% пацієнтів віком старше 80 років [17]. Загалом 6–12% госпіталізації у пацієнтів похилого віку спричинені ПРЛЗ [24].

2. *Стать.* За результатами більшості досліджень доведено більшу частоту ПРЛЗ серед жінок [3, 7, 14, 21, 22]. Так, в Україні 62,8% ПРЛЗ виявлені серед жінок [3]. Частково це можна пояснити тим, що у жінок у 2 рази менше експресія транспортеру ЛЗ глікопротеїну-Р [31], який відіграє важливу роль у виведенні ксенобіотиків (у тому числі ЛЗ) з організму. У дітей отримані неоднозначні дані щодо значущості жіночої статі, як фактору ризику розвитку ПРЛЗ. Так, за даними аналізу 11 523 звітів 63,9% ПРЛЗ було зареєстровано у хворих дітей віком 12–17 років, причому частіше у дівчаток (70,7%) [28]. Іншими дослідниками виявлено переважання (68,52%) ПРЛЗ у хлопчиків [18] або незалежність від статі [11].

3. *Коморбідність* [19, 21, 22]. Серцева недостатність, порушення ниркових і печінкових функцій суттєво погіршують метаболізм та екскрецію ЛЗ, що спричинює підвищення його концентрації у крові.

4. *Поліпрагмація і взаємодія ЛЗ* [17, 19, 21, 22]. Взаємодії ЛЗ частіше виникають у «крайніх» вікових групах: у літніх і новонароджених, що пояснюється особливостями фармакокінетики. Процеси всмоктування, метаболізму, розподілу і виведення ЛЗ у новонароджених ще недосконалі, а у пацієнтів літнього віку ці процеси уповільнені через вікові зміни функцій ТТ, печінки, нирок. Крім того, у пацієнтів літнього віку як правило багато супутніх захворювань, для лікування яких вони застосовують більшу кількість ЛЗ. Серед пацієнтів, які отримували менше 5 ЛЗ, ПР виявляли у 5,64%, більше 5 ЛЗ – у 19,34% [17]. Серед дітей значущий зв'язок між виникненням ПРЛЗ і використанням більше 4 ЛЗ [18]. Необхідно також враховувати вірогідність взаємодії між ЛЗ і деякими харчовими продуктами (грейпфрутовий сік, їжа на грилі, сир, тощо), фітопрепаратами (звіробій тощо) та шкідливими звичками (куріння, вживання алкоголю тощо), що сприяє також змінам фармакокінетики, а отже і концентрації в крові ЛЗ.

5. *Тяжкість стану, тривалість перебування у стаціонарі.* Серед тих, хто перебував у стаціонарі менше 7 днів, ПРЛЗ виявляли у 6,82%, більше 7 днів – у 12,81% [17]. Більшість випадків ПРЛЗ зафіксовано у хворих, госпіталізованих у разі надзвичайної ситуації [17]. Частіше ПРЛЗ виявляють у нехірургічних відділеннях [34].

6. *Самолікування.* Серед пацієнтів зафіксовані типові помилки: одночасне застосування кількох препаратів під різними торговими назвами, що містять однакову діючу речовину; одночасне застосування несумісних ліків; недотримання правил дозування препарату; недотримання рекомендації щодо тривалості курсу лікування; неврахування супутніх патологій [4].

7. *Генетичні передумови.* Відмінність реакції на ЛЗ може бути зумовлена генетичними причинами, зокрема ПРЛЗ можуть виникати у випадку генетичних поліморфізмів генів ферментів метаболізму лікарських засобів [20, 32]. Відомо про роль генетичних факторів у розвитку алергічних реакцій.

Профілактика ПРЛЗ

Доведено, що 38,8–52,0% ПРЛЗ можна було б запобігти [12, 13, 21], тому важливо розробляти та впроваджувати нові стратегії попередження ПРЛЗ [24].

Заходи з профілактики ПРЛЗ передбачають у першу чергу врахування наведених вище факторів ризику.

Важливо переходити на пацієнт-орієнтовану організацію [33] фармакотерапії. В умовах самолікування перед застосуванням препарату пацієнт має бути ознайомлений з наступним:

- які ПРЛЗ можуть виникнути і як можуть проявитися;
- в якій дозі, з якою періодичністю, в який час доби, до, під час або після їди слід застосовувати ЛЗ;
- які ліки, харчові продукти та напої не можна приймати одночасно з призначеним препаратом [4].

Пацієнт повинен бути проінформований щодо належного зберігання ЛЗ. Пацієнту слід знати про активні інгредієнти у безрецептурних ЛЗ, оскільки деякі з них можуть містити парацетамол, і використання декількох ЛЗ може призвести до вживання додаткових доз, що пошкодить печінку [8].

Люди похилого віку повинні бути під особливою увагою, оскільки крім того, що вони мають вікові зміни фармакокінетики ЛЗ, часто страждають на супутні захворювання та застосовують багато ЛЗ [7].

Велике значення має збільшення прихильності і посилення виконавчої дисципліни та вмотивованості лікарів щодо інформування про ПРЛЗ. В Ірані у жовтні 2014 – березні 2015 року проанкетовано з питань знань і вмінь подачі інформації про ПРЛЗ 350 лікарів загальної практики. 64,6% лікарів зазначили, що не ознайомлені з необхідністю рапортувати про ПРЛЗ [26]. Як відомо, на даний час повідомляти про ПРЛЗ можуть медичні працівники (лікар, медична сестра, фельдшер, акушер тощо), фармацевти, пацієнти, їхні представники, а також громадські організації, які захищають права і безпеку пацієнтів.

Необхідно вдосконалити нормативно-правові акти з питання фармацевтичного нагляду, забезпечити виконання наукових тем з вивчення епідеміології та факторів ризику ПРЛЗ, а також розвивати активні форми подачі повідомлень про ПРЛЗ.

Доцільно у пацієнтів групи ризику використовувати алгоритми для визначення ступеня достовірності зв'язку ЛЗ–ПРЛЗ» (наприклад, алгоритм Наранжо).

Оскільки фармакокінетичний процес у пацієнтів різниться і залежить у тому числі від генетичних особливостей, патологічних станів організму тощо, у разі призначення пацієнтам ЛЗ слід враховувати основні положення доказової та персоналізованої медицини. Потрібно застосовувати фармакогенетичні дослідження, особливо у пацієнтів групи ризику (взаємодія ЛЗ, вживання антикоагулянтів або антитромботичних засобів, похилий вік) [20, 32].

Слід внести відповідні зміни у робочі програми на клінічних кафедрах та забезпечити оволодіння навичок менеджменту ризику взаємодії ЛЗ та розвитку ПРЛЗ на дипломному та післядипломному етапах підготовки лікарів, стоматологів та фармацевтів.

Таким чином, розвиток поінформованості та навичок з менеджменту ризику розвитку ПРЛЗ у лікарів, фармацевтів, пацієнтів та їх представників є важливою складовою збереження життя і здоров'я пацієнтів, збільшення їхньої прихильності до медикаментозної терапії, а отже і її ефективності.

Побочные реакции на лекарственные средства: эпидемиология, факторы риска и пути профилактики
Н.В. Хайтович

Побочные (неблагоприятные) реакции на лекарственные средства (ПРЛС) вызывают 3,5% госпитализаций, достаточно часто приводят к фатальным исходам и наносят значительный экономический ущерб.

Цель исследования: проанализировать последние данные литературы по вопросам эпидемиологии, факторов риска и перспективных путей профилактики ПРЛС.

Предполагаемые ПРЛС на амбулаторном этапе встречаются в среднем в 2,0%, на стационарном – в 10,1% пациентов. Серьезные ПРЛЗ чаще вызваны антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (ЛС) и ЛС для лечения сердечно-сосудистой системы; в развивающихся странах ПРЛС чаще вызваны антиретровирусными и противотуберкулезными ЛС. Среди причин ПР у детей на первом месте введение вакцин, часто отмечают ПР при употреблении противоопухолевых ЛС и антибиотиков. Серьезные ПР у детей чаще обусловлены приемом парацетамола, аспарагиназы и ибупрофена. Среди факторов риска развития ПРЛС: пожилой возраст, женский пол, коморбидность, полипрагмазия, тяжесть состояния, самолечение, генетическая предрасположенность к аллергическим реакциям и изменениям фармакокинетики ЛС. Поскольку почти половина ПРЛС может быть предупреждена, большое значение приобретает знание медицинских работников, фармацевтов, пациентов по вопросам факторов риска осложнений фармакотерапии, диагностики и своевременного информирования о ПРЛС, персонализированного лечения. Под особым контролем должны быть пациенты пожилого возраста, дети раннего возраста, беременные, пациенты, которые получают 5 и более ЛС, пациенты с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и почек. Необходимо применять фармакогенетические исследования, особенно у пациентов группы риска. Рост осведомленности и навыков менеджмента риска развития ПРЛС у врачей, фармацевтов, пациентов и их представителей является важной составляющей сохранения жизни и здоровья пациентов, увеличение их приверженности к медикаментозной терапии, а следовательно и ее эффективности.

Ключевые слова: побочные реакции на лекарственные средства, эпидемиология, факторы риска, профилактика.

Adverse drug reactions: epidemiology, risk factors and preventive care patterns
N.V. Khaitovych

Adverse drug reactions (ADRs) initiate about 3,5% of hospitalization, quite often it results in fatal outcome and causes significant economic damage.

The objective: was to provide insight into the latest literature data in terms of morbidity, risk factors and perspective ways of prophylactic measures of ADRs.

On the outpatient treatment stage unpredictable ADRs occur on the average of 2,0%, on the inpatient one – in 10,1% of all patients. In most cases, serious ADRs have been induced by antithrombotic agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs and drugs for treatment cardiovascular system; in developing countries ADRs have been most commonly initiated by antiretroviral and tuberculosis drugs. Among the main causes of ADRs in children, on the first place – is vaccination, it has been often noted ADRs under the medication with antitumor drugs and antibiotics. Serious ADRs are typically induced by administration of paracetamol, asparaginase and ibuprofen. Among the main risk factors in development of ADRs are: elderly age, female sex, comorbidity, polypragmasy, severity of patients' condition, self-treatment, genetic predisposition to allergic reactions and pharmacokinetic changes. Since nearly half of all ADRs may be prevented, the great significance has acquired awareness of medical staff, pharmacists, patients regarding to risk factors of pharmacotherapies' complications, diagnostics and timely reporting about ADRs, personalized therapy. Under the special control should be elderly patients, young children, pregnant women, patients receiving 5 and more drugs, patients with heart failure and impaired function of liver and kidneys. It is necessary to provide extensive studies of pharmacogenetics, especially in patients of group risk.

Development of awareness and skills in management of risk progression of ADRs among physicians, pharmacists, patients and their representatives is an essential part of preserving patients' lives and health, increasing their compliance to medical therapy, and consequently, its efficacy.

Key words: adverse drug reactions, epidemiology, risk factors, prophylactic.

Сведения об авторе

Хайтович Николай Валентинович – Кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НМУ имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13; тел.: (050) 352-17-86. E-mail: nik3061@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Лебегера О., Нвокіке Д., Валков'як Г. Безпека лікарських засобів в Україні: оцінка системи фармаконагляду та її ефективності. – 2012 – 123 с.
3. Матвеева Е.В., Виктор А.П., Блихар В.Е., Яйченя В.П., Логвина И.А. Аналіз спонтанних повідомлень про побічні реакції лікарських засобів // Український медичний часопис. – 2011. – № 3, 83. – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/12701>.
4. Матвеева О.В. Фармаконагляд в Україні: побічні реакції лікарських засобів // Фармацевт практик. – 2015. – № 5. – С. 4–6. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/farmpr_2015_5_3
5. Фармаконадзор: евроинтеграция и обмен опытом для украинских специалистов // Аптека. – 2014. – № 949, 28 http://nbuv.gov.ua/UJRN/farm-pr_2015_5_3 Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/299994>
6. Adverse Drug Reaction–Related Hospitalizations Among Seniors, 2006 to 2011. March 2013 – Mode of access: <https://secure.cih.ca>
7. Alomar M.J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article) // Saudi Pharmaceutical Journal – 2014. – № 22. – P. 83–94.
8. Alshammari T.M. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – № 24. – P. 405–412.
9. Angamo M.T., Chalmers L., Curtain C.M., Bereznicki L.R. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors // Drug Saf. – 2016. – [Epub ahead of print]. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27449638>.
10. Becker S.C. Contemporary View of Medication–Related Harm. A New Paradigm – Mode of access: <http://www.nccmerp.org>.
11. Damien S., Patural H., Trombert-Pavio B., Beyens M.N. Adverse drug reactions in children: 10 years of pharmacovigilance // Arch Pediatr. – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 468–476.
12. Hakkarainen K.M., Hedna K., Petzold M., Hagg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis // PLoS ONE – 2012. – Vol. 7, Issue 3. – e33236.
13. Hakkarainen K.M., Gyllensten H., Jönsson A.K., Sundell K. A., Petzold M., Hägg S. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events – a population-based medical record study of 4970 adults // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2013. – Vol. 78, № 1. – P. 170–183.
14. Geer M., Koul P.A., Tanki S.A., Shah M.Y. Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital // J Pharmacol Toxicol Methods. – 2016. – Apr 20. [Epub ahead of print] – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109493>.
15. Guidance on adverse drug reactions – Mode of access: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf.
16. Indrdat S., Veskitkul J., Pacharn P., Jirapongsananuruk O., Visitsunthorn N. Provocation proven drug allergy in Thai children with adverse drug reactions // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 59–64.
17. Khan F.A., Nizamuddin S., Huda N., Mishra H. A prospective study on prevalence of adverse drug reactions due to antibiotics usage in otolaryngology

- department of a tertiary care hospital in North India // *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 2, Issue 5. – P. 548–553.
18. Kurian J., Mathew J., Sowjanya K., Chaitanya K.R., Ramesh M., Sebastian J., Narayanappa D. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study // *Indian J Pediatr*. – 2016. – Vol. 83, № 5. – P. 414–419.
19. Lavan A.H., Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults // *Ther Adv Drug Saf*. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 11–22.
20. Maagdenberg H., Vijverberg S.J., Bierings M.B., Carleton B.C., Arets H.G., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H. Pharmacogenomics in Pediatric Patients: Towards Personalized Medicine // *Paediatr Drugs*. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 251–260.
21. Mouton J.P., Njuguna C., Kramer N., Stewart A., Mehta U., Blockman M., Fortuin-De Smidt M., De Waal R., Parrish A.G., Wilson D.P., Igumbor E.U., Aynalem G., Dheda M., Maartens G., Cohen K. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards: A Cross-Sectional Survey at 4 Hospitals in South Africa // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 19. – e3437.
22. Mugosa S., Bukumiric Z., Kovacevic A., Boskovic A., Protic D., Todorovic Z. Adverse drug reactions in hospitalized cardiac patients: characteristics and risk factors // *Vojnosanit Pregl*. – 2015. – Vol. 72, № 11. – P. 975–981.
23. Obebi Cliff-Eribo K., Sammons H., Star K., Ralph Edwards I., Osakwe A., Choonara I. Adverse drug reactions in Nigerian children: a retrospective review of reports submitted to the Nigerian Pharmacovigilance Centre from 2005 to 2012 // *Paediatr Int Child Health*. – 2016. – [Epub ahead of print] – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384567>
24. Parameswaran Nair N., Chalmers L., Peterson G.M., Bereznicki B.J., Castelino R.L., Bereznicki L.R. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions -the need for a prediction tool. – *Clin Interv Aging*. – 2016. – № 11. – P. 497–505.
25. Pardo Cabello A.J., Del Pozo Gavilón E., Gymez Jimnez F.J., Mota Rodriguez C., Luna Del Castillo Jde D., Puche Cacas E. Drug-related mortality among inpatients: a retrospective observational study // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2016. – Vol. 72, № 6. – P. 731–736.
26. Peymani P., Tabrizi R., Afifi S., Namazi S., Heydari S.T., Shirazi M.K., Nouraei H., Sadeghi E., Lankarani K.B., Maharlouei N. Knowledge, attitude and practice of General Practitioners towards adverse drug reaction reporting in South of Iran, Shiraz (Pharmacoepidemiology report) // *Int J Risk Saf Med*. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 25–31.
27. Peter J.V., Varghese G.H., Alexander H., Tom N.R., Swethalekshmi V., Truman C., Kumar T.R., Sivakumar T. Patterns of Adverse Drug Reaction in the Medical Wards of a Teaching Hospital: A Prospective Observational Cohort Study // *Curr Drug Saf*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 164–171.
28. Rosli R., Ming L.C., Aziz N.A., Manan M.M. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients // *PLOS ONE*. – 2016. Vol. 11, № 6. – e0155385. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27249414>
29. Roswarski M.J., Villa K.R., Kiersma M.S. et al. Prevalence of Adverse Drugs Effects and Adverse Drug Reactions in the 200 Most Commonly Prescribed Drugs Corrected for Prescription Volume – Mode of access: <https://works.bepress.com/aledamhchen/87/>
30. Saint-Martin C., Kanagaratnam L., de Boissieu P., Azzouz B., Abou Taam M., Trenque T. Adverse drug reactions in pediatrics: Experience of a regional pharmacovigilance center // *Therapie*. – 2016. [Epub ahead of print] – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27203165>
31. Schuetz E.G., Furuya K.N., Schuetz J.D. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1995. – Vol. 275. – P. 1011–1028.
32. Seripa D., Pilotto A., Panza F., Matera M.G., Pilotto A. Pharmacogenetics of cytochrome P450 (CYP) in the elderly // *Ageing Res Rev*. – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 457–474.
33. Smith M.Y., Benattia I. The Patient's Voice in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches to Building a Patient-Centric Drug Safety Organization // *Drug Saf*. – 2016 Apr 20. [Epub ahead of print] – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27098248>
34. Stausberg J. International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA // *BMC Health Services Research*. – 2014. – № 14. – P. 125.
35. Stingl J.C., Kaumanns K.L., Claus K. et al. Individualized versus standardized risk assessment in patients at high risk for adverse drug reactions (IDrug) – study protocol for a pragmatic randomized controlled trial // *BMC Fam Pract*. – 2016. – Vol. 26. – P. 49.
36. Tan Y., Hu Y., Liu X., Yin Z., Chen X., Liu M. Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation // *Methods*. – 2016. Jul 30. [Epub ahead of print] – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27485605>
37. WHO Adverse Reaction Terminology // *International Monitoring of Adverse reactions to Drug*. December, 2004. – Mode of access: <https://www.nlm.nih.gov/research/umls/source/whodocs/current/WHO>.

Статья поступила в редакцию 30.09.2016