

УДК 615.065 : 330.131.7

О. М. Євтушенко

Національний фармацевтичний університет

РИЗИКИ ТА ЇХ НАСЛІДКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Статтю присвячено вивченню ризиків, обумовлених виникненням побічних реакцій при застосуванні лікарських засобів і обґрунтуванню методичних підходів до їх оцінки. Специфічні ризики, пов'язані з виникненням побічних реакцій при застосуванні ЛЗ, згруповані по окремих напрямках. Також запропоновано схему розрахунку прямих витрат при виникненні побічної реакції на лікарські засоби та алгоритм його проведення. Результати підрахунків свідчать про значний фінансовий збиток, який наноситься лікувально-профілактичному закладу (при лікуванні в стаціонарі за бюджетні кошти), самому хворому або страховій компанії.

Ключові слова: лікарські засоби; побічна реакція; ризики; прямі витрати

ВСТУП

Останнім часом у всьому світі велика увага приділяється формуванню раціональної терапії на базі доказової медицини, зменшенню рівня поліпрагмації, підвищенню рівня фармацевтичної опіки, складовою якої є забезпечення безпеки використання лікарських засобів (ЛЗ). Смертність від побічних реакцій (ПР) на ЛЗ вийшла на 4 місце, поступаючись тільки захворюванням серця, онкології та інсультам [2, 5, 7, 16, 21, 23]. Ризики, обумовлені застосуванням ЛЗ, зокрема, виникненням побічних реакцій, тягнуть за собою серйозні економічні витрати, пов'язані з ліквідацією наслідків нераціональної терапії, в деяких країнах вони становлять від 15 до 20 % бюджету охорони здоров'я. Тому виникає серйозна необхідність правового регулювання сфери застосування ЛЗ, зокрема, створення системи класифікації ЛЗ за рівнем їх небезпеки та відстеження тієї продукції, яка не відповідає стандартам якості.

За спостереженнями 50 % ЛЗ використовуються неефективно, а виникнення побічних ефектів можна було б уникнути в 30 % випадків. Тобто суттєві суми з державного бюджету або з кишені самого хворого часто використовуються нераціонально та безрезультатно. Ці економічні витрати досить істотні в масштабах будь-якої держави, включаючи Україну, яка тільки буде ефективною системою медичного обслуговування [2, 3, 5, 6, 7, 13, 14, 26, 27]. Особливо актуальним це питання стане при переході з нинішньої системи медичного обслуговування на систему медичного страхування.

У зв'язку з вищезазначеним метою дослідження стало вивчення ризиків, обумовлених виникненням

ПР при застосуванні ЛЗ та обґрунтування методичних підходів до їх оцінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Предметом дослідження стали теоретичні та методологічні засади управління ризиками у фармацевтичній галузі, зокрема, в системі фармацевтичної опіки. У роботі використані загальнонаукові та спеціальні методи системного аналізу, аналітичний метод маркетингових досліджень. В якості об'єктів виступили медичні організації м. Харкова та Харківської області. Інформаційну базу досліджень становили нормативно-правова база України, статистичні матеріали МОЗ України, міжнародні матеріали, публікації вітчизняних та зарубіжних авторів, дані всесвітньої мережі Інтернет.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз їх діяльності показав, що у сфері застосування ЛЗ можуть виникати певні специфічні ризики.

Так, у людини, яка приймає лікарські препарати, можуть виникати такі ризики: ризик виникнення ПР; ризик несприятливого результату (втрата працездатності, виникнення нової патології, інвалідність, смерть); ризик морального збитку; ризик збільшення тривалості лікування (наприклад, при поширеній формі алергії термін лікування може збільшитися на 20 днів); ризик збільшення вартості лікування.

Для фірми-роботодавця, як наслідок попередньої групи ризиків, ризики персоналу – трудові втрати, збільшення виплат за листками непрацездатності, втрата професійного працівника у разі його тривалої непрацездатності або смерті.

Для лікувально-профілактичного закладу виникають такі ризики: ризик збільшення фінансових ви-

©Євтушенко О. М., 2015

трат у разі заміни препарату, що викликав ПР; ризик збільшення фінансових витрат (при необхідності ліквідації наслідків ПР); ризик штрафних санкцій і судових розглядів; ризик зниження довіри до медичного персоналу та клініки в цілому; ризик збільшення ліжко-днів і середньої зайнятості ліжка на рік; ризик збільшення фінансових витрат на надання невідкладних медичних маніпуляцій при виникненні ПР; ризик неефективного формування переліку препаратів, рекомендованих для закупівель за бюджетні кошти.

У фірми-виробника виникають такі ризики: ризик виявлення негативних наслідків ЛЗ; ризик повернення партії товару; ризик заборони продажу препарату; ризик штрафних санкцій з боку держорганів; ризик виникнення судових витрат; ризик погіршення іміджу фірми.

В Україні лідерами з виникнення побічних дій є антибіотики, кровозамінники та перфузійні розчини, нестероїдні протизапальні ЛЗ, серцево-судинні препарати, аналгетики, вітаміни групи В. Лідери груп ЛЗ з виникнення ПР представлені в табл. 1 [2, 4]. Це найбільш широко використовувані препарати, частина з яких входить до Переліку життєво важливих ЛЗ, які закуповуються лікувально-профілактичними установами, повністю або частково фінансуються з державного бюджету. Комплексний підхід до оцінки ефективності застосовуваних ЛЗ з урахуванням наслідків від побічних ефектів, які виникають, дозволить грамотно підійти до використання бюджетних коштів.

Для оцінки прямих витрат нами проаналізовані статистичні дані про випадки виникнення побічних ефектів при використанні ЛЗ у пацієнтів по Харківській області за період 2013-2014 рр. (звітні дані по формі 69-Здоров). Треба відзначити, що найбільш часто виникають неприємності при проведенні антимікробної терапії з використанням антибіотиків при лікуванні вірусних інфекцій, бронхітів, пневмонії, туберкульозу. Причинами цього можуть бути: висока захворюваність, епідемія; ургентні ситуації, що вимагають призначення антибіотиків; відсутність експрес-методів визначення чутливості мікрофлори; порушення наказу МОЗ України № 127/18 про необхідність проведення проб на індивідуальну чутливість до антибіотиків; призначення нераціонального комплексу препаратів (3 і більше); неправильний вибір ЛЗ та його дози; некоректна тривалість лікування; ігнорування лікарем алергологічного анамнезу; незнання перекресної алергії; відсутність контролю за ефективністю лікування амбулаторних хворих, неправомірні рекомендації провізора (фармацевта) [1, 10, 11, 13, 16, 20].

Наведені фактори знижують ефективність і безпеку лікування, впливають на якість життя хворого, а також викликають серйозні економічні втрати, пов'язані з усуненням наслідків. У зв'язку з цим фармакоеконімічні дослідження антибактеріальних ЛЗ досить актуальні, тим більше, що витрати стаціонарів

Таблиця 1

ГРУПИ-ЛІДЕРИ ЗА ВИНИКНЕННЯМ ПОБІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

Група ЛЗ	Частота прояву ПР, %
Антибактеріальні засоби для системного використання	25,9
Кровозамінники та перфузійні розчини	6,2
Протизапальні та протиревматичні засоби	5,5
Кардіологічні препарати	4,8
Аналгетики	4,6
Засоби, які діють на ренін-ангіотензинову систему	4,4
Периферичні вазодилататори	3,4
Анестетики	3,0
Вітамінні засоби	2,8
Ангінеопластичні засоби	2,5

на їх закупівлю часто досягають 15-20 % від бюджету ЛПУ. Найбільшу частку в звітах про виникнення побічного ефекту по Харківській області займають такі антибіотики: цефазолін фл. 0,5 г; бензилпеніциліну натрієва сіль фл. 0,5 г; цефтріаксон фл. 1000 мг; офлоксацин табл. 0,2 г; норфлоксацин табл. по 0,4 г; доксициклін капс. по 0,1 г; гентаміцину сульфат амп. 80 мг; лінкоміцин капс. 250 мг.

З використанням даних про дозування, основний і супутній діагноз, тривалість фармакотерапії, кількість випадків, відомості про скасування прийому ЛЗ, що викликав ПР, вартість використаних препаратів був проведений розрахунок середньої вартості лікування даними антибактеріальними препаратами до виникнення побічного ефекту (табл. 2).

Далі основні симптоми прояву побічної дії систематизовані в певні діагнози. Серед проявів ПР ЛЗ в Україні лідирують алергічні реакції, далі йдуть ПР, що мають прояви у зміні роботи з боку ШКТ, далі – зміни в серцево-судинній системі, в центральній і периферичній нервовій системі. Але все ж найбільш часті прояви – це кропив'янка, токсикодермія, висип, відчуття свербіжів і т. п. У структурі системних проявів ПР кропив'янка зафіксована в 37,22 % випадків. Для постановки діагнозу у відповідності з клінічними протоколами необхідні певні обстеження.

1. Обов'язкові лабораторні обстеження: клінічний аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; ВІЛ, РВ; копрограма. Даний обсяг обов'язкового обстеження достатній для хворих з алергічною, контактною, вібраційною, температурною формами кропив'янки.
2. Алергологічне обстеження: алергологічний анамнез; скарифікаційні шкірні тести з atopічними алергенами; тести: холододивний, тепловий, зі джгуттом.
3. Обов'язкові інструментальні обстеження: УЗД органів черевної порожнини; ЕГДС; ЕКГ.

Таблиця 2

**СЕРЕДНЯ ВАРТІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ
ЗАСОБАМИ ДО ВИНИКНЕННЯ ПОБІЧНОЇ РЕАКЦІЇ У ПАЦІЄНТА**

Препарат	Загальна кількість випадків	Добова доза	Середні витрати на лікування захворювання до виникнення ПР, грн	Загальні витрати ЛПУ на лікування за всіма випадками, грн
Цефазолін фл. 0,5	11	2 р. по 2,0 г	27,31	300,46
Бензилпеніцилін, фл. 1,0	2	4 р. по 1,0 г	9,50	19,00
Цефтріаксон, фл. 1000 мг	10	2 р. по 1000 мг	23,84	238,40
Офлоксацин, табл. 0,2	7	2 р. по 0,4 г	8,26	57,82
Норфлоксацин, табл. 0,4 г	4	2 р. по 0,4 г	6,36	25,44
Доксициклін капс., 0,1 г	3	2 р. по 0,1 г	3,36	10,08
Гентаміцину сульфат амп. 80 мг	14	3 р. по 80 мг	10,15	142,10
Лінкоміцин капс. 500 мг	11	2 р. по 500 мг	5,4	59,40

- Додаткові інструментальні дослідження: рентгенографія.
- Консультації фахівців: алерголога (обов'язково); гінеколога, ревматолога, стоматолога, отоларинголога, паразитолога, ендокринолога та інших [12, 17, 18, 19, 24-27].

Оскільки ці дослідження є стандартними для постановки діагнозу, надалі необхідно враховувати витрати на їх проведення.

Розрахунки кількості хворих з побічними ефектами після антимікробної терапії із застосуванням антибіотиків проведені нами з використанням статистичних даних зарубіжної та вітчизняної літератури, даних спостережень, звітів фірм-виробників з біоеквівалентності препаратів [2, 5, 7, 11, 12, 14, 17, 22].

Дані свідчать про збільшення кількості ПР при прийомі антибіотиків, що обумовлено, ймовірно, збільшенням кількості лікарських призначень, підвищенням загальної сенсibilізації організму людей у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації та неякісними продуктами харчування, а також з безконтрольним прийомом препаратів, самолікуванням, неправильним визначенням дозового режиму.

При подальших дослідженнях необхідно також враховувати серйозність ПР, тобто робляться чи ні коригувальні дії, чи вимагає хворий стаціонарного лікування проявів ПР. За даними вітчизняних дослідників серйозні ПР складають 13,3 %, а несерйозні – 86,7 % [2, 3, 5, 6, 21-23].

В табл. 3 наведено розрахунок вартості усунення наслідків ПР, виходячи з рекомендацій з лікування алергічних і псевдоалергічних реакцій за певними діагнозами. Розрахунки проведені на прикладі більш поширеного побічного прояву – кропив'янки після лікування цефазоліном бронхолегеневих захворювань. Щодо непрямих витрат, то вони проявляються з плином часу, також значні за своєю соціальною і економічною структурою, але важко піддаються відстеженню.

Отримані суми витрат свідчать про значний фінансовий збиток, який наноситься ЛПЗ (при лікуванні в стаціонарі за бюджетні кошти), самому хворому або страховій компанії.

Надалі передбачається моделювання всіх цих видів ризиків, що має особливе значення в умовах переходу до медичного страхування, а також прогнозування обсягів витрат на ліквідацію проявів ПР ЛЗ.

Таблиця 3

**РОЗРАХУНОК ОРІЄНТОВНИХ ПРЯМИХ ВИТРАТ ПРИ ВИНИКНЕННІ ПОБІЧНОГО ЕФЕКТУ
ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФАЗОЛІНУ ФЛ. 0,5 г (ХАРКІВСЬКА ОБЛАСТЬ,
ЛІКУВАННЯ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ)**

Види витрат	Абсолютні показники витрат, грн
Середня вартість лікування цефазоліном до прояву побічної дії, грн	27,31
Середня вартість медикаментозного лікування симптомів ПД (кропив'янка), грн	36,00
Вартість обов'язкових досліджень при виникненні кропив'янки, грн	140,00
Тривалість лікування кропив'янки, ліжко-днів	15
Вартість ліжко-дня, грн	15
Загальна захворюваність на бронхолегеневі захворювання по Харківській області, тис. осіб/рік, з них:	1002,253
число хворих, у яких застосовували цефазолін, %	12
число хворих, у яких виникла серйозна побічна реакція, %	6
число хворих, у яких проявилися симптоми кропив'янки, %	90
Загальні витрати на ліквідацію проявів кропив'янки при лікуванні цефазоліном бронхолегеневих захворювань, грн	2781693,55

ВИСНОВКИ

- Показана важливість вивчення безпеки лікарських засобів, а також ризиків, пов'язаних з виникненням побічних реакцій. Вивчені ризики, обумовлені виникненням побічних реакцій при застосуванні ЛЗ та обґрунтовані методичні підходи до їх оцінки.
- Згруповані специфічні ризики, пов'язані з виникненням побічних реакцій при застосуванні ЛЗ, за такими напрямками:
 - для людини, яка приймає ЛЗ;
 - для фірми-роботодавця;
 - для лікувально-профілактичного закладу;
 - для фірми-виробника лікарського засобу.
- Запропоновано алгоритм розрахунку прямих витрат при виникненні ПР ЛЗ з урахуванням кількісного та якісного аналізу випадків виникнення ПР, середньої вартості лікування підозрюваним препаратом до виникнення ПР, середньої вартості медикаментозного лікування симптомів ПР, вартості обов'язкових та додаткових досліджень для діагностики ПР, вартості перебування в стаціонарі, а також кількості хворих, у яких спостерігалася ПР.
- Проведено розрахунок орієнтовних прямих витрат для ЛПУ при виникненні побічного ефекту після застосування цефазоліну фл. 0,5 г при лікуванні бронхо-легеневих захворювань на прикладі Харківської області. Загальні витрати склали біля 3 млн грн, що свідчить про значний фінансовий збиток, який наноситься ЛПЗ (при лікуванні в стаціонарі за бюджетні кошти), самому хворому або страховій компанії.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

- Астахова А. В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарств / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин, Е. В. Брайцева // Безопасность лекарств. – 2010. – № 2. – С. 5-16.
- Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007. – 240 с.
- Безопасность препаратов – главная забота производителя: [практ. рекоменд. по становлению системы фармаконадзора на предприятиях] // Еженедельник Аптека. – 2007. – № 1. – С. 5-7.
- Вікторів О. П. Фармакологічний нагляд в Україні: реалії та перспективи // Матер. першої науч.-практ. конф. [«Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения»]. – К., 2007. – С. 8-9.
- Вікторів А. П. Аллергические реакции на лекарственные средства: [современные проблемы] / А. П. Викторов // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 316 (198). – С. 14-16.
- Вікторів А. П. Побочные эффекты лекарственных средств (общие понятия) / А. П. Викторов, Е. Л. Левицкий // Укр. мед. часопис. – 1997. – № 2. – С. 88-90.
- Вікторів О. П. Побічна дія антибіотиків / О. П. Вікторів, К. А. Посохова, В. І. Мальцев // Фармац. журн. – 2003. – № 4. – С. 51-64.
- Вікторів А. П. Современные подходы к изучению и контролю побочных действий лекарств / А. П. Викторов // Фармац. журн. – 1995. – № 6. – С. 6-12.
- В центре внимания – безопасность лекарств // Еженедельник Аптека. – 2005. – № 24 (495) (<http://www.apteka.ua/archives/495>).
- Гудивок Я. С., Шеремета Л. М., Боришкевич Л. М. Результаты та перспективи роботи Івано-Франківського регіонального відділення з питань фармакологічного нагляду // Матер. першої науч.-практ. конф. [«Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения»]. – К., 2007. – С. 11.
- Дзюблик А. Я. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии больных с пневмонией / А. Я. Дзюблик, А. А. Мухин, С. С. Симонов // Укр. хим.-терапевт. журн. – 1999. – № 1.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: [пособ. для студ., врачей-интернов, иммунол., аллергол., врачей лечебного профиля всех специальностей]. – 3-е изд., доп. – К.: ООО «Полиграфплюс», 2006. – 482 с.
- Заліська О. М. Основи фармакоєкономіки / За ред. Б. Л. Парновського. – Львів: ВФ «Афіша», 2002. – 360 с.
- Заліська О. М., Парновський Б. Л. Фармакоєкономічні методи аналізу антибіотикотерапії // Матер. наук. праць І Українсько-Польського симпозиуму [«У XXI сторіччя – з новітньою медициною»]. – Львів, 2000. – С. 242-247.
- Коваленко В. М., Вікторів А. П., Мальцев В. И. и др. Принципы подачи информации о побочных действиях ЛС при их медицинском применении: [метод. рекоменд.]. – Государственный фармакологический центр МЗ Украины. – К.: Авиценна. – 2004. – 56 с.
- Коняева Е. И., Матвеев А. В., Загребельная Н. Б. Побочные реакции как результат медицинских ошибок при применении лекарственных средств // Матер. першої науч.-практ. конф. [«Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения»]. – К., 2007. – С. 42-43.
- Коняева Е. Соотношение «Польза-риск» при антибиотикотерапии: целесообразность назначения сопутствующих лекарственных средств / Е. Коняева // Фармиват. – 2006. – № 3. – С. 7.
- Ляпунов Н. А., Ковтун Л. И., Безуглая Е. П. и др. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за ле-

- карственными препаратами для человека / Под ред. А. В. Стефанова. – К.: МОРИОН, 2003. – 216 с.
19. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов: [руководство по организации и функционированию центров по фармаконадзору] (<http://www.who-umc.org/graphics/7123/pdf>).
20. Нагорная Е. А. Инструкция для медицинского применения лекарств и вопросы безопасности // Матер. первой науч.-практ. конф. [«Безопасность лекарств: от разработки до медицинского применения»]. – К., 2007. – С. 49-50.
21. Скакун М. П. Основы доказательной медицины. – Т.: Укрмедкнига, 2005. – 244 с.
22. Софронова І. В. Оптимізація забезпечення населення України імунобіологічними препаратами для активної імунізації: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. – Х., 2002. – 21 с.
23. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я України / За заг. ред. В. М. Лехан. – К.: Сфера, 2001. – 176 с.
24. Austen K. F. et al. Therapeutic immunol. – London, Blackwell Science, 2001. – 654 p.
25. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. – N.Y., 1996.
26. John Bredly, Jim McCluskey. Clinical immunology. – Oxford University Press, 1997. – 572 p.
27. Leape L. L., Bates D. W., Cullen D. J. et al. System analysis of adverse drug events. – JAMA, 1995. – P. 35-43.

УДК 615.065 : 330.131.7

Е. Н. Евтушенко

РИСКИ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья посвящена изучению рисков, связанных с возникновением побочных реакций при применении ЛС и обоснованию методических подходов к их оценке. Специфические риски, связанные с возникновением побочных реакций при применении ЛС, сгруппированы по отдельным направлениям. Также предложена схема расчета прямых затрат при возникновении ПР ЛС и алгоритм его проведения. Результаты подсчетов свидетельствуют о значительном финансовом ущербе, который наносится ЛПУ (при лечении в стационаре за бюджетные средства), самому больному или страховой компании.

Ключевые слова: лекарственные средства; побочная реакция; риски; прямые затраты

UDC 615.065 : 330.131.7

O. M. Ievtushenko

RISKS AND COSTS FROM USION OF ANTIBACTERIAL DRUGS

The article is devoted to the study of risks, by-reactions conditioned by the origin at application of medications and ground of methodical approaches to their estimation. The specific risks related with side effects at application of medications are grouped to separate directions. The chart of calculation of direct expenses in case of occurring of side action and algorithm of his conducting is also offered. The results of counts testify to considerable financial harm, which is inflicted to the hospital, patient or insurance company.

Key words: medications; side effect; risks; direct costs

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Тел. (0572) 67-91-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції
15.06.2015 р.