

# ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ

## Что делать при обнаружении вреда, причиненного лекарственными препаратами?

Ю. В. Муравьев<sup>1</sup>, Л. А. Муравьева<sup>2</sup>

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва<sup>1</sup>, Центральная районная поликлиника, Химки, Московской области<sup>2</sup>

Сочетание пользы и вреда – неотъемлемое свойство лекарственных препаратов. Причем вред, причиняемый лекарственными препаратами, трактуется по-разному, что вызывает терминологическую путаницу и несопоставимость данных разных исследований.

Отсутствие соответствующего мониторинга в период лечения делает невозможным получение официальных сведений о вреде лекарственных препаратов в нашей стране [1]. Поэтому у общественности создалось впечатление, что такой проблемы нет. В зарубежной медицинской литературе также весьма скудны сообщения о вреде терапии лекарственными препаратами. С 1966 по 1985 г. практически не было систематических обзоров и мета-анализов, посвященных этой проблеме. Суммарно, каждые пять лет, начиная с 1986 г. по 2000 г., число их не превышало 3-5% по отношению к количеству систематических обзоров и мета-анализов, посвященных пользе лекарственных препаратов [2]. Тем не менее на международном уровне уже ведется работа по стандартизации понятий, связанных с вредом, наносимым лекарствами. Так, еще более десяти лет назад опубликованы рекомендации Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (ЕМЕА), согласно которым [3] любой неблагоприятный симптом, включая патологические изменения лабораторных показателей или болезнь, возникшие во время применения лекарственного препарата у больного или субъекта клинического испытания и не обязательно имеющие с ним причинную взаимосвязь, следует считать неблагоприятным случаем. Термин – «побочный эффект», обычно применявшийся в прошлом для описания не только негативных, но и позитивных эффектов, рекомендовалось больше не применять и тем более не расценивать как синоним неблагоприятного случая или неблагоприятной реак-

ции. Международная группа фармакологического надзора (фармакологической бдительности) также рекомендовала не применять термин «побочный эффект» [4]. В связи с этим уместно вспомнить о нашей официальной медицинской документации, с которой практические врачи сталкиваются ежедневно:

- Форма № 003/у, утвержденная Министерством здравоохранения СССР 04. 10. 80 № 1030, т. е. медицинская карта стационарного больного;
- Статистическая карта выбывшего из стационара, разработанная на основе формы № 066/у-80;
- Учетная форма № 25, утвержденная Министерством здравоохранения СССР 16. VII. 1964 г., т. е. индивидуальная карта амбулаторного больного;
- Форма № 025-12/у-04, т. е. талон амбулаторного пациента.

На титульном листе медицинской карты стационарного больного (обычно называемой историей болезни), еще до графы с указанием фамилии, имени и отчества, имеется графа:

➤ «Побочное действие лекарств (непереносимость) – название препарата, характер побочного действия», на которую выделено три строки.

Больше в этой форме о «побочном действии лекарств» нигде не упоминается. Все остальные вышеуказанные формы вообще не содержат подобных граф (подразделов).

В положениях Федерального закона Российской Федерации от 22. 06. 98 г №86-ФЗ «О лекарственных средствах», в частности в статье 4 «Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе», не содержится никакой информации об этом термине. Следовательно, понятие «побочное действие лекарств» нельзя считать основным. Поэтому отсутствие внимания к «побочным действиям лекарств» не является нарушением закона. Можно предполагать, что, если побочное действие лекарств – это синоним «непереносимости», то «переносимость» – синоним отсутствия побочных действий. Однако это предположение не совпадает

с приводимой в некоторых работах оценкой переносимости лечения [5]:

- Хорошая – отсутствие побочных реакций.
- Удовлетворительная – развитие быстропреходящих побочных реакций, возможно требующих кратковременного снижения дозы или кратковременной отмены лечения (при этом не дается определения побочной реакции).
- Неудовлетворительная – развитие побочных реакций, требующих длительного перерыва в лечении или отмены препарата.

В англоязычной литературе часто встречается слово *tolerance*, которое можно перевести как терпимость или переносимость. По латыни *tolerantia* тоже означает «терпение». Следовательно, под толерантностью (терпимостью, переносимостью) понимают не возникновение неблагоприятных реакций, а возможность их «терпеть», не отменяя лекарственный препарат. Поэтому термин «побочное действие лекарства» не может быть синонимом непереносимости. Все это создает практическим врачам дополнительные трудности, с чем по-видимому и связано нечастое заполнение этой графы.

Толерантность фармакологическая, или привыкание, проявляется как постепенное снижение эффекта по мере повторного приема лекарственного препарата или как необходимость повышения дозы для достижения искомого фармакологического действия. При применении некоторых лекарственных препаратов (гипотензивных, анальгетиков, слабительных средств и т. д.) их эффективность может снижаться – развивается толерантность (привыкание). Толерантность к лекарственным препаратам бывает [6]:

- Относительной, которая обычно развивается при изменении фармакокинетики лекарственного средства (уменьшение всасывания, увеличение скорости биотрансформации и выведения), вследствие чего снижается концентрация препарата в плазме крови;
- Абсолютной, которая не связана с уменьшением концентрации лекарственного вещества в плазме крови, а является результатом изменения его действия на уровне клетки, например, в связи со снижением чувствительности рецепторов.

При относительной толерантности дозу препарата необходимо увеличить; при абсолютной толерантности повышение дозы не приводит к усилению эффекта, поэтому требуется замена препарата другим, с иным механизмом действия. Некоторые авторы, описывая толерантность, приводят показатель отмен из-за неблагоприятных реакций на лекарственные препараты [7]. Учитывая вышеизложенное, возникает вопрос о внесении изменений в официальную медицинскую документацию, которую в настоящее время должны заполнять практикующие врачи.

Неблагоприятные случаи чаще всего обусловлены лекарственными препаратами и тогда их

называют неблагоприятные лекарственные случаи. Неблагоприятный лекарственный случай – вред, причиненный применением лекарственного препарата [8, 9]. В стационарах неблагоприятные лекарственные случаи наблюдаются у 6, 5%, в поликлиниках – у 27, 4%, в детских стационарах – у 2, 3% больных [8, 10, 11] и имеют значительные нежелательные последствия, включая госпитализацию, удлинение периода пребывания в стационаре, дополнительные затраты, удлинение периода нетрудоспособности, недовольство больных [12, 13]. Принятие термина «неблагоприятный лекарственный случай» было обусловлено повышением интереса к безопасности больного и необходимостью расширения понятия неблагоприятной реакции на лекарственный препарат, посредством включения в его определение вреда, причиненного лекарственным препаратом (неблагоприятные реакции на лекарственный препарат и чрезмерные дозы), и вреда в результате применения лекарственного препарата (включая сниженные дозы и отмену лекарственного препарата) [14]. Следует отметить, что Food and Drug Administration (FDA) считает термины «неблагоприятный лекарственный случай» и «неблагоприятный случай» синонимами, означающими, что причинной связи между лекарственным препаратом и неблагоприятным случаем может не существовать [15]. В литературе, освещающей проблему безопасности больного, термины неблагоприятный лекарственный случай и неблагоприятный случай обычно обозначают причинную связь между лекарственным препаратом и неблагоприятным случаем [16]. Имеется широкий спектр определений этих терминов, включая вред причиненный лекарственным препаратом [17]; вред причиненный применением лекарственного препарата [8], медикаментозные ошибки, наносящие вред [18]. Рекомендуется определение неблагоприятного лекарственного случая, принятое Институтом Медицины: «Повреждение, причиненное медицинским вмешательством, связанным с лекарственным препаратом» [16], упрощенное до дефиниции «повреждение в результате применения лекарственного препарата» [9].

В связи с недостаточным пониманием значения применяемых терминов при описании в научно-исследовательских работах вреда, связанного с лекарственными препаратами, возникают затруднения при выяснении частоты случаев, связанных с неблагоприятными реакциями на лекарственные препараты и взаимодействием лекарственных препаратов. Так, утверждение, что около двух миллионов американцев ежегодно госпитализируются из-за взаимодействия лекарственных препаратов, ошибочно, поскольку они были госпитализированы в результате неблагоприятных реакций на лекарственные препараты [19, 20]. Дело в том, что термин неблагоприятные реакции на лекарственные препараты может включать взаимодействие

лекарственных препаратов как одну из многих причин таких реакций, но никак не наоборот. Под взаимодействием лекарственных препаратов следует понимать влияние лекарственного препарата на эффективность и проявления неблагоприятного действия другого лекарственного препарата, а «неблагоприятной реакцией на лекарственный препарат» считать любую вредную и неожиданную реакцию на лекарственный препарат, примененный в стандартной дозе по соответствующим показаниям для профилактики, диагностики и лечения [21]. Такое определение неблагоприятной реакции на лекарственный препарат исключает неэффективность, намеренную или случайную передозировку, злоупотребление им, а также неблагоприятные случаи, связанные с ошибками применения или некомплаентностью пациента [19]. Можно надеяться, что правильное применение вышеперечисленных терминов будет происходить по мере эволюции их понимания [22].

Отражение в карте больного неблагоприятных лекарственных случаев поможет в дальнейшем избежать причинения вреда. Чем больше вероятность рецидива случая и чем серьезнее случай, тем больше оснований написать об этом в медицинских документах больного, чтобы предостеречь от применения конкретного препарата в будущем, учитывая при этом определенную и вероятную степень причинно-следственной связи с подозреваемым препаратом [14], которая расценивается как:

- определенная – клинический случай, включающий нарушения лабораторных показателей больного, возникший в период применения препарата, который не может быть объяснен наличием существующих заболеваний и влиянием других лекарственных препаратов или химикалий. Ответ на отмену препарата (как и на возобновление его приема в прежней дозе) должен быть клинически значимым. Если необходимо, то случай может быть уточнен посредством возобновления использования препарата в достаточно уменьшенных дозах;
- вероятная – клинический случай, включающий нарушение лабораторных показателей, связанный по времени с периодом применения препарата, который вряд ли имеет отношение к сопутствующим заболеваниям и другим лекарственным препаратам или химикалиям. Ответ на отмену препарата (как и на возобновление его приема в прежней дозе) – умеренный. Для этого определения не требуется возобновления приема препарата в уменьшенной дозе.

Развитие угрожаемых жизни случаев обязательно документируется, даже если степень причинно-следственной связи с подозреваемым препаратом соответствует возможной, которой считают:

- клинический случай, включающий нарушение лабораторных показателей, связанный временной последовательностью с применением препарата, но который можно также объяснить сопутствующим

заболеванием или другими лекарственными препаратами и химикалиями. Информация об ответе на отмену лекарственного препарата отсутствует или неясная.

Такие случаи обычно берутся на контроль как требующие дополнительной информации, получение которой может уточнить степень причинно-следственной связи с подозреваемым препаратом. Однако запись неблагоприятных лекарственных случаев вряд ли поможет предупредить необычные ошибки, например применение чрезмерных доз. Такие случаи заслуживают специального обсуждения на врачебных конференциях. Документация больше подходит для предупреждения в будущем неблагоприятных лекарственных случаев, зависящих от дозы препарата.

Аллергия – распространенный пример идиосинкразических реакций, которые делают прием лекарственного препарата больным неприемлемым в любой дозе. В клинической практике дозозависимые реакции наблюдаются почти в 8 раз чаще, чем идиосинкразические реакции [17]. Отсутствие информации о дозе лекарственного препарата – большое упущение возможности предупреждения неблагоприятных реакций. Хотя высокие дозы – более частая причина неблагоприятных реакций на лекарственные препараты [8], низкие дозы (из-за недостаточного или даже отсутствия лечебного действия) могут не препятствовать прогрессированию болезни, требующей активного лечения. Если лекарственный препарат подавляет хроническое заболевание и болезнь рецидивирует после отмены препарата или уменьшения его дозы, это следует документировать, чтобы избежать подобных случаев в будущем. Описание неблагоприятных лекарственных случаев приобретает смысл, если в специально выделенном разделе (в настоящее время отсутствующем) медицинской документации (карта стационарного и/или поликлинического больного) будут с максимальными подробностями отражены такие факторы, как:

1. тяжесть случая;
2. причинная связь между примененным лекарственным препаратом и возникшим случаем;
3. доза лекарственного препарата.

Следует отметить, что в ряде стран запись неблагоприятных реакций на лекарственные препараты в карте больного и сообщение о них государственным организациям заметно отличаются. Например, FDA заинтересована в получении сообщений о серьезных, неожиданных неблагоприятных реакциях (а не неблагоприятных лекарственных случаях) на лекарственные препараты, продающиеся в аптечной сети. К неожиданным реакциям относят те, характер и тяжесть которых не соответствуют представленным в листке-вкладыше лекарственного препарата [4]. Международные государственные организации считают серьезными случаями те, которые приводят к смерти, угрожают жизни,

продолжают или способствуют госпитализации, вызывают значительную или постоянную потерю трудоспособности, врожденные аномалии у потомков и требуют специального вмешательства для их предупреждения [15]. FDA игнорирует сообщения о случаях, которые не являются неожиданными или серьезными, исключая, связанные с новыми лекарственными препаратами [23]. После появления лекарственного препарата на рынке врачи могут быть единственным источником информации о редких и потенциально фатальных неблагоприятных лекарственных случаях. Однако они нередко пренебрегают этой важной ролью. Поэтому, согласно оценкам экспертов, только об 1% серьезных или неожиданных неблагоприятных реакций сообщается в FDA [24]. Недосообщение может вести к существенному замедлению разработки мероприятий по предупреждению и изменению инструкций по применению препарата [25].

Таким образом, неблагоприятный случай и неблагоприятная реакция на лекарственный препарат – регулирующие термины, из которых первый не требует наличия причинной связи с лекарственным препаратом, а второй – требует. Неблагоприятный лекарственный случай – более широкое понятие, нежели неблагоприятная реакция на лекарственный препарат, поскольку дополнительно включает вред, причиняемый чрезмерно высокими (токсическими) или низкими (недостаточно эффективными) дозами лекарственных препаратов, обычно связанный с медикаментозными ошибками [14]. Считается, что неблагоприятными лекарственными случаями обусловлены примерно 5% всех госпитализаций, они наблюдаются во время 10-20% госпитализаций [26], на них приходится 7-9% койко-дней [27]. Неблагоприятные лекарственные случаи могут быть классифицированы как [28]:

- непредупреждаемые, поскольку вызвавший их лекарственный препарат применялся по установленным показаниям, при отсутствии противопоказаний, в соответствующей дозе и под достаточным контролем; к ним относятся также аллергические реакции на лекарственные препараты у больных, впервые их применивших;
- потенциально предупреждаемые – все остальные, включая применение лекарственных препаратов:
  - не по установленным показаниям,
  - несмотря на наличие противопоказаний,
  - в чрезмерно (превосходящей разрешенную) высокой дозе,
  - с техническими нарушениями,
  - с нарушениями дозового и временного режимов,
  - с недостаточным контролем.

Такие непредупреждаемые неблагоприятные лекарственные случаи могут рассматриваться как неблагоприятные реакции на лекарственные препараты, а потенциально предупреждаемые неблаго-

приятные лекарственные случаи – как неблагоприятные лекарственные случаи, связанные с ошибками. Правильнее называть их ошибками лечения или медикаментозными ошибками [29, 30]. Однако медикаментозными ошибками обусловлены далеко не все неблагоприятные лекарственные случаи. Например, кашель, впервые вызванный ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (назначенного врачом), не является следствием медикаментозной ошибки а кашель, возникший у больного с такой симптоматикой в анамнезе, является медикаментозной ошибкой. В одном из исследований, охватившем 36 госпиталей в США, доказаны ошибки применения лекарственных препаратов у 19% больных [31].

Медикаментозные ошибки встречаются намного чаще, чем неблагоприятные лекарственные случаи и только в малом числе случаев действительно являются причиной последних. Некоторые авторы считают, что менее 1% медикаментозных ошибок причиняют вред больному [32]. Определенные типы ошибок имеют небольшое значение, например, пропуск очередного приема препарата кальция. Выделяют также своевременно исправленные медикаментозные ошибки, не причинившие (хотя могли причинить) существенный вред больному, которые поэтому некоторые авторы называют потенциальными неблагоприятными лекарственными случаями [33]. Как показывает наш многолетний опыт, в качестве инструмента для анализа и предупреждения неблагоприятных реакций на лекарственные препараты можно использовать унифицированный фармакологический анамнез.

Таким образом, улучшение здоровья как отдельных граждан, так и населения в целом в результате снижения числа неблагоприятных реакций на лекарственные препараты требует определенных усилий со стороны как органов здравоохранения, так и медицинской общественности, и самих больных. Желательно:

- органам здравоохранения: в официальную медицинскую документацию (медицинскую карту стационарного больного, индивидуальную карту амбулаторного больного, статистическую) добавить специальный раздел, посвященный неблагоприятным реакциям на лекарственные препараты (что позволит отражать не только проявления аллергии, но и все типы неблагоприятных лекарственных случаев), организовать статистический учет неблагоприятных реакций на лекарственные препараты с соответствующим кодированием по международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10); рассмотреть вопрос о создании отраслевых центров (ревматологического, кардиологического и т. д.) по изучению неблагоприятных реакций на лекарственные препараты (на базе головных научно-исследовательских институтов); обсудить с соответствующими отраслевыми центрами целесообразность создания «горячей

телефонной линии» по вопросам неблагоприятного действия лекарственных препаратов.

- медицинской общественности: обсудить (на медицинских конференциях, на страницах медицинской печати) не решенные до настоящего времени вопросы стандартизации определения, регистрации и анализа неблагоприятных реакций на лекарственные препараты; использовать фармакологический анамнез в качестве инструмента для проведения анализа неблагоприятных реакций на лекарственные препараты; осознать значение тщательного описания неблагоприятных реакций в соответствующих разделах медицинской документации, поскольку это очень важно не только для определения индивидуального риска назначения лекарственных препаратов, но и для последующей экспертной оценки; сообщать о возникших неблагоприятных

реакциях на лекарственные препараты в соответствующие отраслевые центры; отраслевым центрам направлять информацию о неблагоприятных реакциях в Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств.

- больным: сообщать медицинским работникам обо всех неблагоприятных реакциях, возникших в период применения ими лекарственных препаратов, т. е. активно участвовать в выявлении неблагоприятных реакций на лекарственные препараты; иметь возможность бесплатной телефонной консультации при возникновении неблагоприятной реакции на лекарственный препарат в соответствующем отраслевом центре (при ревматическом заболевании – в ревматологическом, при кардиологическом заболевании – в кардиологическом и т. д.)

### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П. А. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств – что делать? Пробл. стандарт. здравоохран., 2004, 11, 3-11.
2. Ernst E., Pittler M. H. Assessment of therapeutic safety in systemic reviews: literature review. *BMJ*, 2001, 323, 546.
3. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95.
4. Cobert B. L., Biron P. *Pharmacovigilance from A to Z*. Malden M. A.: Blackwell Science, 2002.
5. Бродецкая К. А. Влияние лефлуномида на активность и прогрессирование ревматоидного артрита. Автореф. дисс. к.мн., М., 2004, 27 с.
6. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой, М., Бионика, 2002, 368.
7. Deeks J. J., Smith L. A., Bradley M. D. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 2002, 325, 619
8. Bates D. W., Cullen D. J., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *ADE Prevention Study Group. JAMA*, 1995, 274, 29-34.
9. Gurwitz J. H., Field T. S., Avorn J. et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am. J. Med.*, 2000, 109, 87-94.
10. Gandhi T. K., Weingart S. N., Borus J. et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1556-1564.
11. Kaushal R., Bates D. W., Landrigan C. et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*, 2001, 285, 2114-2120.
12. Bates D. W., Spell N., Cullen D. J. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *Adverse drug events prevention study group. JAMA*, 1997, 277, 307-311.
13. Gandhi T. K., Burstin H. R., Cook E. F. et al. Drug complications in outpatients. *J. Gen. Intern. Med.*, 2000, 15, 149-154.
14. Nebeker J. R., Barach P., Samore M. Y. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 795-801.
15. Guideline for postmarketing reporting of adverse drug experiences. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, 1992.
16. Kohn L. T., Corrigan J. M., Donaldson M. S. *To Err is Human: Building a safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press, 1999.
17. Classen D. C., Pestotnik S. L., Evans R. S., Burke J. P. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*, 1991, 266, 2847-2851.
18. Andrews L. B., Stocking C., Krizek T. et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. *Lancet*, 1997, 349, 309-313.
19. Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998, 279, 1200-1205.
20. Tanne J. H. The new word in designer drugs. *BMJ*, 1998, 316, 1930.
21. Vervloet D., Durham S. *ABC of allergies: adverse reactions to drugs. BMJ*, 1998, 316, 1511-1514.
22. Khan S. H. Description of adverse drug events should be standardized. *BMJ*, 1999, 318, 127.
23. Lucas L. M., Colley C. A. Recognizing and reporting adverse drug reaction. *West. J. Med.*, 1992, 156, 172-175.
24. Wood A. J., Stein C. M., Woosley R. Making medicines safer – the need for an independent drug safety board. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1851-1854.
25. Ladewski L. A., Belknap S. M., Nebeker J. R. et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reaction for cancer drug from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug

- events and reports project. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, 3859-3866.
26. Pirmohamed M., Breckenridge A. M., Kitteringham N. R., Park BK. Fortnightly review: Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998, 316, 1295-1298.
  27. Moore N., Lecointre D., Noblet C., Mabilille M. Frequency and cost of series adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 45, 301-308.
  28. Hardmeier B., Braunschweig S., Cavallaro M. et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss. Med. Wkly*, 2004, 134, 664-670.
  29. Bates D. W., Boyle D. L., Vander Vliet M. B. et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J. Gen. Intern. Med.*, 1995, 10, 199-205.
  30. Morimoto T., Gandhi T. K., Seger A. C. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual. Saf. Health Care*, 2004, 13, 306-314.
  31. Barker K. N., Flynn E. A., Pepper G. A. et al. Medication errors observed in 36 health care facilities. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1897-1903.
  32. Bates D. W. Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Saf.*, 1996, 15, 303-310.
  33. Schaaf T., Van der Lucas D. A., Hale A. R, eds. *Near Miss Reporting as a safety tool*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991.

Поступила 21.05.08