



¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь

² АНО «Национальный научный центр Фармаконадзора», Москва

Анализ тяжести нежелательных реакций на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов по сообщениям, полученным в 2011–2016 годах в Республике Крым

А.В. Петров¹, А.В. Матвеев^{1, 2}, А.Е. Крашенинников²,
Е.А. Егорова¹, Е.И. Коняева¹

Адрес для переписки: Александр Васильевич Матвеев, avmcsmu@gmail.com

В общей структуре нежелательных лекарственных реакций (НЛР) значительную долю занимают НЛР, вызванные применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, каждая 12-я реакция обусловлена приемом препаратов этой группы. Цель исследования: оценить степень тяжести НЛР, развившихся на фоне терапии разными НПВП.

Материал и методы. Проанализировано 421 сообщение о развитии НЛР на фоне приема НПВП. Для оценки тяжести осложнений использовали шкалу LDS, метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля.

Результаты. Наиболее часто НЛР были обусловлены приемом ибупрофена. Диклофенак, парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота и нимесулид также ассоциировались со значительной долей осложнений. Установлено, что НЛР тяжелой степени редко развиваются на фоне приема НПВП – от 4 до 15% случаев в зависимости от использованного метода оценки.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, нежелательные лекарственные реакции, тяжесть реакции

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одна из наиболее часто назначаемых групп лекарственных средств. Это объясняется тем, что они обладают рядом эффектов: противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим. Необходимо отметить, что указанные выше свойства у препаратов, входящих в данную группу, выражены в разной степени [1]. Так, производные фенилпропио-

новой кислоты, например ибупрофен, оказывают хорошее анальгезирующее и антипиретическое действие, при этом противовоспалительный эффект выражен в меньшей степени. Аналогичное соотношение характерно и для парацетамола. Мощной анальгетической активностью обладают некоторые оксикамы (пироксикам, лорноксикам), производные гетероарилуксусной кислоты (кеторолак), пиразолоны (метамизол натрия),

соединения фенилуксусной кислоты (диклофенак), индолуксусной кислоты (индометацин). Выраженным противовоспалительным эффектом – нимесулид и мелоксикам.

Разработка новых НПВП обусловлена улучшением не только органолептических свойств, эффективности, но и профиля безопасности. Так, неприятные вкусовые ощущения, возникавшие при использовании салициловой кислоты, способствовали синтезу и внедрению в практику ацетилсалициловой кислоты, обладающей более приятными органолептическими свойствами [2]. Ульцерогенное действие НПВП, ассоциированное с длительным их применением, стало основанием для ограничения их назначения. Эта ситуация сохранялась практически до конца XX в. – до открытия циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и внедрения компанией «Пфайзер» селективного по отношению к ЦОГ-2 целекоксиба [2, 3]. Однако уже в начале XXI в. появились данные о влиянии новых НПВП на тромбообразование и, как следствие, повышении риска сердечно-сосудистых катастроф [3]. В связи с этим изучение и контроль безопасности такой терапии сохраняют свою актуальность.

Внедрение современных компьютеризированных систем учета и анализа нежелательных лекарственных реакций (НЛР) позволяет не только выявлять осложнения проводимой



терапии, но и анализировать их серьезность, обратимость, предотвратимость, тяжесть и т.д. [4].

Исследования, проведенные нами в предыдущие годы, показали, что наиболее часто НЛР на фоне терапии НПВП в Республике Крым обусловлены приемом ибупрофена, парацетамола, диклофенака, нимесулида и кеторолака [5, 6].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке тяжести осложнений, отмеченных на фоне приема разных НПВП.

Поскольку использование специализированных терминов, связанных с характеристиками НЛР, в отечественной литературе не унифицировано, тяжесть реакции мы рассматривали как меру выраженности (интенсивности) ее протекания [7].

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проанализировано 421 сообщение о развитии НЛР на фоне терапии НПВП. В качестве источника информации использована локальная база данных ARCADE (Adverse Reactions Crimea Autonomous Database) [4].

Отбор сообщений производили на основании кодов Анатомо-терапевтической-химической классификации, соответствующих препаратам группы НПВП для системного применения. При этом узлом Анатомо-терапевтической-химической классификации, соответствующей принятому в отечественной литературе определению анальгетиков-антипиретиков (комбинации с ацетилсалициловой кислотой и парацетамолом, метамизол натрия и его комбинации), считали группу N02B «Прочие анальгетики и антипиретики, действующие на нервную систему», а для лекарственных веществ с более выраженным противовоспалительным эффектом использовали разделы M01A «Системные НПВП» (включает оксикамы, фенаматы, производные уксусной кислоты, коксибы), M01B «Комбинированные системные НПВП» (например, комбинации ацетилсалициловой кислоты, фенилбутазона) и M02AA «НПВП для местного применения» (нимесулид и мелоксикам для местного использования) [8, 9].

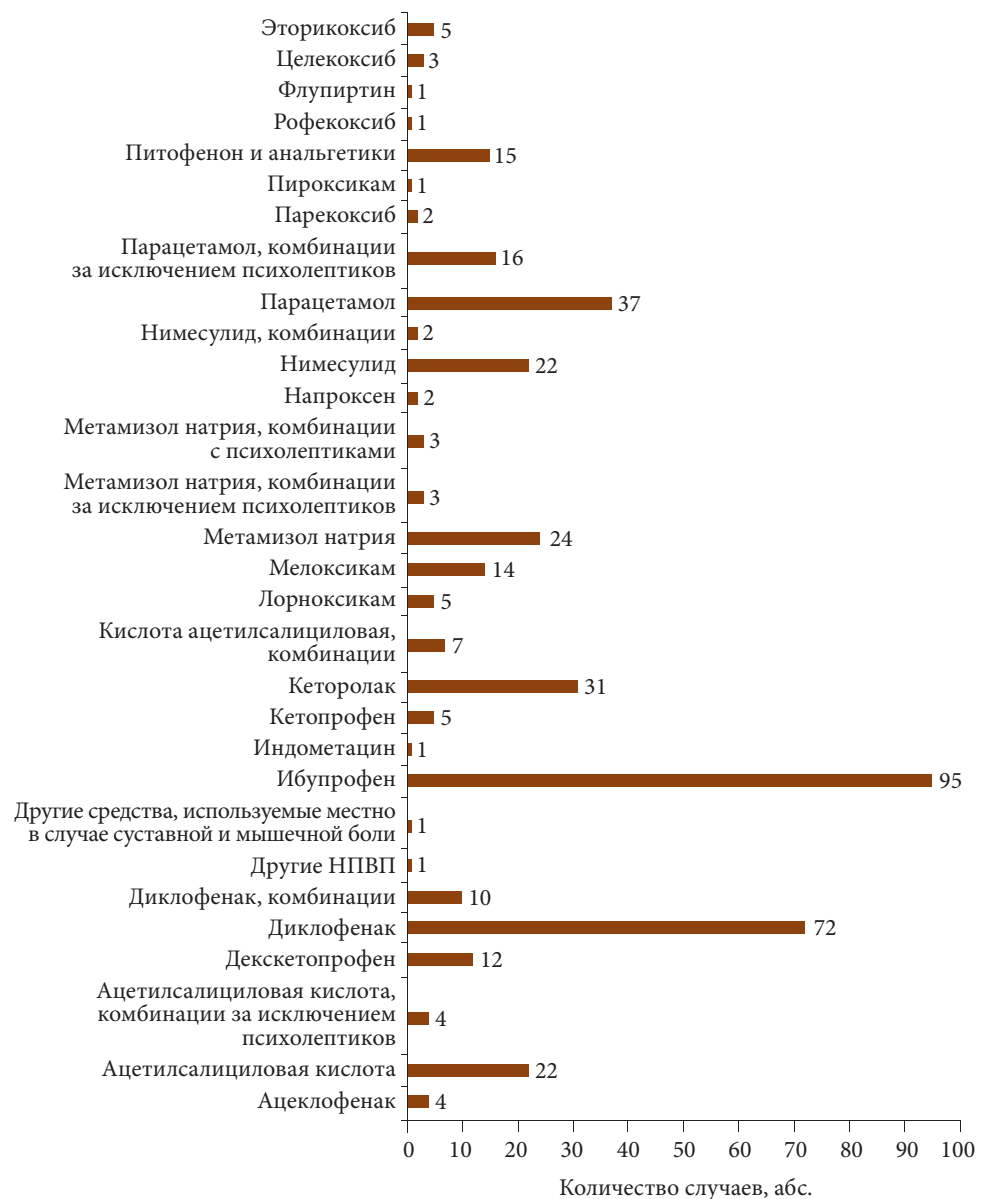


Рис. 1. Количество НЛР, обусловленных применением разных НПВП

Для оценки тяжести развившихся осложнений применяли шкалу LDS [10], предложенную университетским госпиталем в Солт-Лейк-Сити (США), метод Карча – Лазаньи [7] и критерий Хартвига – Зигеля [7, 11]. Согласно перечисленным инструментам выделяют реакции легкой, средней и тяжелой степени. При этом метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля отдельно учитывают летальные реакции (то есть самые тяжелые). С помощью шкалы LDS можно сравнить

тяжесть разных НЛР, попавших в одну группу. Так, НЛР от 0 до 4 баллов считаются легкой степени тяжести, от 5 до 7 баллов – средней, 8 баллов и более – тяжелой. Аналогичный подход используется в критерии Хартвига – Зигеля, однако вместо баллов его авторы предложили использовать уровни тяжести. Выделено семь таких уровней, при этом четвертый подразделяется на два подуровня – а и б. Первый и второй уровни соответствуют легкой степени тяжести реакции, третий и четвер-

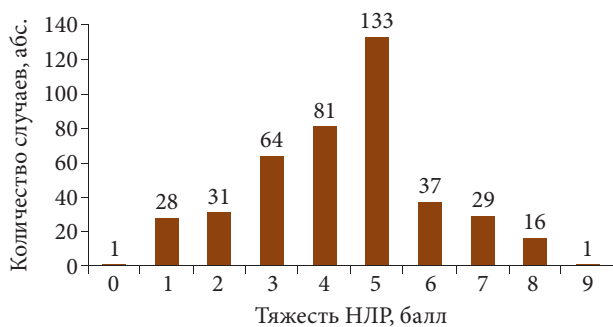


Рис. 2. Оценка тяжести НЛР на фоне терапии НПВП по шкале LDS

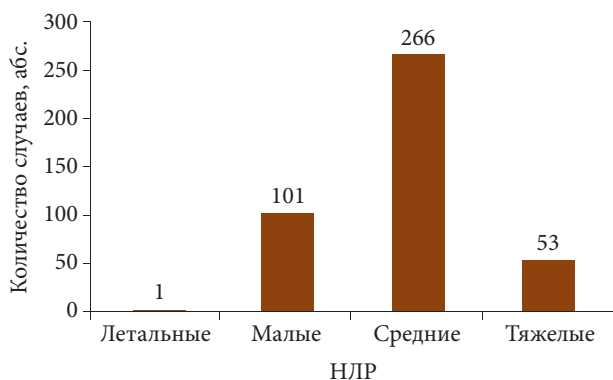


Рис. 3. Оценка уровня тяжести НЛР на фоне терапии НПВП с помощью метода Карча – Лазаньи

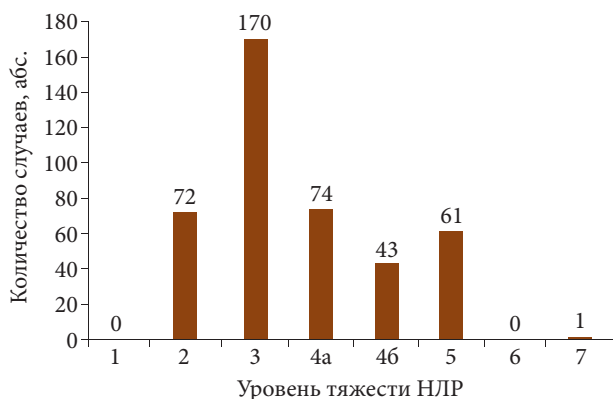


Рис. 4. Оценка уровня тяжести НЛР на фоне терапии НПВП с помощью критерия Хартвига – Зигеля

тый – средней, пятый – седьмой – тяжелой степени.

Для определения типа реакции использовали классификацию Роулинса – Томпсона в модификации J.K. Aronson [7, 12]. Согласно данной классификации выделяют следующие типы НЛР:

- ✓ тип А – реакции, зависящие от дозы и связанные с механизмом действия;

- ✓ тип В – дозозависимые реакции, не связанные с механизмом действия;

- ✓ тип С – реакции, возникающие при длительном применении;

- ✓ тип D – отсроченные осложнения;

- ✓ тип E – реакции отмены;

- ✓ тип F – отсутствие эффекта.

Проводилась также статистическая обработка данных. Для оценки силы согласия использовали метод Ландиса – Коха [13]. Значения каппа менее 0,2 соответствовали плохой согласованности, от 0,2 до 0,4 – удовлетворительной, от 0,4 до 0,6 – средней, от 0,6 до 0,8 – хорошей, более 0,8 – очень хорошей.

В качестве программного обеспечения применяли StatsDirect 2.7.9.

Результаты и их обсуждение

С 2011 по 2016 г. соответствующие региональные органы Фармаконадзора получили 5047 сообщений о развитии НЛР или отсутствии эффективности лекарственного препарата. Из них отобрано 421 сообщение, описывающее развитие осложнений после применения НПВП, что составило 8,34% (каждая 12-я реакция).

Большинство НЛР относились к типу В (как правило, аллергические реакции) – 328 (77,9%). Реакции типа А отмечали 90 (21,4%) пациентов, типа F – три (0,7%) пациента.

Наибольшее количество реакций были обусловлены приемом ибупрофена – 95 (22,6%) случаев. 82 (19,5%) пациента сообщили о НЛР на фоне терапии диклофенаком и его комбинациями, 53 (12,6%) – парацетамолом и его комбинациями, 45 (10,6%) – метамизолом натрия и его комбинациями, 31 (7,4%) – кеторолаком, 26 (6,2%) – ацетилсалициловой кислотой и ее комбинациями, 24 (5,7%) – нимесулидом. НЛР, обусловленные приемом других НПВП, составили 15,4% случаев (рис. 1).

Полученные результаты подтвердили неизменность структуры НЛР для НПВП [5, 6].

НЛР при оценке по шкале LDS варьировались от легкой степени тяжести до летального исхода (рис. 2). Однако в большинстве случаев – 205 (48,7%) они соответствовали легкой степени тяжести. Реакции средней степени тяжести зафиксированы у 199 (47,3%)

пациентов, тяжелой – у 17 (4,0%). К тяжелой реакциям был отнесен один летальный случай, ассоциированный с комбинированным приемом метамизола натрия и питофенона.

Результаты, полученные при применении метода Карча – Лазаньи, отличались от данных, полученных при использовании шкалы LDS (рис. 3). Большинство НЛР (63,2%) были признаны реакциями средней степени тяжести. Доля реакции легкой степени тяжести составила 24,0%, тяжелой степени – 12,6%. Напомним, что летальные исходы при оценке данным методом выделяются в отдельную группу.

Результаты, полученные при использовании критерия Хартвига – Зигеля, представлены на рис. 4. Реакциями легкой степени тяжести признаны 17,1%, средней – 58,0%, тяжелой степени – 24,9%.

Сравнение результатов показало, что степень тяжести НЛР при использовании разных методик различается. Поэтому на следующем этапе было проанализировано согласие выбранных методик как для двух уровней тяжести (тяжелая/нетяжелая), так и для трех (тяжелая/среднетяжелая/нетяжелая).

В первом случае согласованность методик Хартвига – Зигеля и Карча – Лазаньи, определенная по каппе Коэна – Флейсса, составила 0,66 (хорошая), а для шкалы LDS при сравнении с методиками Карча – Лазаньи и Хартвига – Зигеля – 0,44 (средняя) и 0,24 (удовлетворительная) соответственно.

При использовании в расчетах трехуровневого подхода согласованность методик Карча – Лазаньи и Хартвига – Зигеля оказалась несколько выше – 0,69. Их согласованность со шкалой LDS составила 0,42 и 0,29 соответственно.

Оценка тяжести по шкале LDS согласуется с оценкой тяжести по критерию Хартвига – Зигеля и методу Карча – Лазаньи намного хуже. Однако количественные методы (шкала LDS) имеют преимущество перед качественными, когда необходим статистический расчет.

Общая взвешенная каппа Коэна – Флейсса составила $0,41 \pm 0,03$ при использовании двух уровней градации



тяжести и $0,38 \pm 0,02$ при использовании трехуровневой градации, что свидетельствует об удовлетворительной общей согласованности методик.

Выводы

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Нежелательные реакции, развивающиеся на фоне приема НПВП, занимают значительную долю в общей структуре НЛР в регионе. Каждая 12-я реакция обусловлена приемом препаратов этой группы.

2. Наиболее часто НЛР были обусловлены приемом ибупрофена. Диклофенак, парацетамол, метамизол натрия, кеторолак, ацетилсалициловая кислота и нимесулид также ассоциировались со значительной долей НЛР, что требует особого внимания при их назначении.

3. Большинство реакций являются аллергическими (типа В). Поэтому необходимо владеть способами купирования таких осложнений.

4. НЛР тяжелой степени относительно редки для НПВП, и их частота со-

ставляет от 4 до 15% в зависимости от используемого метода оценки тяжести.

5. Предложенные к настоящему моменту методики оценки тяжести НЛР характеризуются средней согласованностью. Метод Карча – Лазаньи и критерий Хартвига – Зигеля хорошо согласуются друг с другом и удовлетворительно со шкалой LDS. Последняя относится к количественным методам и может быть рекомендована при необходимости провести статистические расчеты. ☺

Литература

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-мед, 2004.
2. Vane J.R. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs // J. Physiol. Pharmacol. 2000. Vol. 51. № 4. Pt. 1. P. 573–586.
3. Rao P.N., Knaus E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2008. Vol. 11. № 2. P. 81s–110s.
4. Matvieiev O.V., Matvieieva N.V. Example of introduction of database in pharmacovigilance department practice // Pharmacoepidemiology Drug Safety. 2012. Vol. 21. Suppl. 3. P. 309.
5. Матвеев А.В. Побочные реакции системных нестероидных противовоспалительных средств в АР Крым в 2011, 2012 годах и первом квартале 2013 года // Фармакология та лікарська токсикологія. 2013. № 3 (34).
6. Matvieiev O., Ezernitsky O., Matvieieva N. Can severe adverse reactions of nsaid be prevented? // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2014. Vol. 115. P. 61.
7. Talbot J., Aronson J.K. Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice, 2011.
8. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2005.
9. ATC-DDD index 2013 // www.whocc.no/atc_ddd_index.
10. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality // JAMA. 1997. Vol. 277. № 4. P. 301–306.
11. Hartwig S.C., Denger S.D., Schneider P.J. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program // Am. J. Hosp. Pharm. 1991. Vol. 48. № 12. P. 2611–2616.
12. Rawlins M.D. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1981. Vol. 282. № 6268. P. 974–976.
13. Landis J.R., Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data // Biometrics. 1977. Vol. 33. № 1. P. 159–174.

Analysis of Adverse Reactions Severity in Patients Receiving Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs According to the Messages Received in 2011–2016 in the Republic of Crimea

A.V. Petrov¹, A.V. Matveyev^{1,2}, A.Ye. Krashennikov², Ye.A. Yegorova¹, Ye.I. Konyayeva¹

¹ S.I. Georgievsky Medical Academy of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol

² ANO 'National Pharmacovigilance Research Center', Moscow

Contact person: Aleksandr Vasilyevich Matveyev, avmcsmu@gmail.com

In the general structure of adverse drug reactions (ADR) significant role belongs to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Thus, every 12th reaction takes place due to administration of drugs of this group.

The Purpose of the Study: to assess the severity of ADR, developed during therapy with different NSAIDs.

Material and Methods. Analyzed 421 messages on the development of ADR in patients receiving NSAIDs.

For the assessment of the severity of complications there were used: the LDS scale, the method of Karch – Lasagna and Hartwig – Siegel criteria.

Results. The most frequently ADR was evoked by taking Ibuprofen. Diclofenac, Paracetamol, Metamizole sodium, Ketorolac, acetylsalicylic acid and Nimesulide were also associated with a significant amount of complications.

Established that severe ADR rarely develop in patients receiving NSAIDs – from 4 to 15% of cases depending on the applied evaluation method.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, adverse drug reactions, the severity of the reaction